



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE PIRAZOLINIL-  
TOLIL-SULFONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS DE INTERESSE  
ANTIMICROBIANO**

**TESE DE DOUTORADO**

ALEXANDRE PEREIRA WENTZ

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS, Brasil

2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE PIRAZOLINIL-  
TOLIL-SULFONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS DE INTERESSE  
ANTIMICROBIANO**

**TESE DE DOUTORADO**

ALEXANDRE PEREIRA WENTZ

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS, Brasil

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,  
APROVA A TESE

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE PIRAZOLINIL-TOLIL-  
SULFONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS DE INTERESSE  
ANTIMICROBIANO**

Elaborada por

ALEXANDRE PEREIRA WENTZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO  
DO GRAU DE DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Helio G. Bonacorso – Orientador – UFSM

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

---

Prof. Dr. Juliano Ferreira – UFSM

---

Dr. Wilson J. Cunico – FIOCRUZ

Santa Maria, RS – Fevereiro de 2006.

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE PIRAZOLINIL-  
TOLIL-SULFONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS DE INTERESSE  
ANTIMICROBIANO**

POR

ALEXANDRE PEREIRA WENTZ

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Química – Área de concentração em Química Orgânica – da Universidade Federal de Santa Maria – RS, como requisito para a obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA.

SANTA MARIA, RS – BRASIL

2006

*“...Cumpriu-se um velho ditado:  
tudo que é bom se termina!!!!..”  
(Bochincho, Jayme C. Braum)*

*Dedico esta Tese a Regina Saldanha Triviño pelo amor, carinho, companherismo, dedicação, paciência, apoio e incentivo durante a execução desse trabalho, seu apoio foi fundamental para vencer as dificuldades, além disso, trouxe ao mundo a mais nova e importante integrante da família, nossa filha Micaela Triviño Wentz. Obrigado por tudo!!!*

*A minha família em especial minha mãe, Maria Cleusa e meu pai Otavio (in memorian), minhas irmãs Daniela e Elizéa pelo apoio e incentivo.*

*Ao Carlos e Eliane sempre presentes.... Obrigado.*

*Ao Prof. Helio G. Bonacorso o meu sincero agradecimento pela dedicação, incentivo e apoio ao trabalho desenvolvido, através de sua competente orientação desde a iniciação científica até a conclusão desta Tese de Doutorado.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a todos os colegas de mestrado e doutorado e também as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desta Tese de Doutorado, aos colegas dos laboratórios que fazem parte do NUQUIMHE, em especial:*

*Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Adriana, Cleber, Everton, Gisele, Michele, Renata, e Tatiana pelo apoio dedicação e amizade.*

*Em especial ao amigo – irmão Rogério V. Lourega, por todos os anos de convivência, aprendizado, festa e parceria, valeu por tudo mano veio!!!!*

*Aos que já passaram por aqui: Mauro, Wilson, Sandra, Marli, Arci, Isadora, Paulo, Peres e outros tantos....Bons tempos!!!*

*Ao Prof. Dr. Sydney Hartz Alves e Helena Sebastiany Coelho pelas análises microbiológicas realizadas no laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFSM.*

*A todos do corpo docente da Pós-Graduação, em especial ao Prof. Dr. Marcos Martins, Prof. Dr. Nilo Zanatta e Prof. Dr. Alex Flores pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.*

*A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, aos funcionários e amigos da coordenação Ademir Sartori e Valéria Velásquez. E as entidades financiadoras CAPES e CNPq pela concessão de bolsas de pesquisa.*

## RESUMO

**TÍTULO: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE PIRAZOLINIL-TOLIL-SULFONAS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDAS DE INTERESSE ANTIMICROBIANO.**

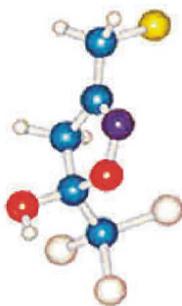
Autor: Alexandre Pereira Wentz

Orientador: Helio Gauze Bonacorso

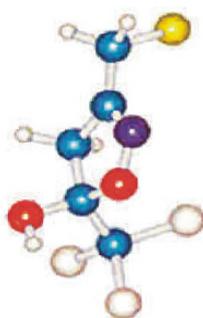
O presente trabalho descreve a utilização de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas [ $CX_3C(O)CR^2CR^1R$ , onde X: Cl, F; R: OMe, OEt;  $R^1$ : H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-BrPh, 4-ClPh, 4-FPh;  $R^2$ : H, Ph] na síntese regioespecífica de 16 novos 3(4)-alquil(aril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazóis. As tosilpirazolininas foram obtidas a partir da reação das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com tosilhidrazina (63-92%).

Em uma segunda etapa, visando desenvolver uma eficiente metodologia para desidratação das pirazolininas trialometil substituídas. Duas 4-metoxi-4-(4-fluorfenil)-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas foram submetidas a reações com quatro dinucleófilos: cloridrato de semicarbazida, tiosemicarbazida, carboximetilhidrazina e 2-furanoilhidrazina, originando inicialmente 8 novos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis (63-98%). As reações de desidratação realizadas em meio cloreto de tionila/piridina/benzeno produziram os melhores rendimentos para 6 novos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-1H-pirazóis (41-75%).

As atividades inibitórias dos compostos foram avaliadas frente bactérias e fungos, utilizando a técnica de autobiografia. Os compostos tosil pirazolínicos evidenciaram significativa atividade frente a bactérias gram-positivas e pouco ativas para fungos. Dentre os compostos avaliados, o composto 3-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol apresentou o melhor resultado, inibindo o crescimento de *Staphylococcus áureus* (0,78  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ). Os compostos foram caracterizados por experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e sua pureza determinada via Análise Elementar e CG/MS.



## ABSTRACT

**TITLE: SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF TRIHALOMETHYL SUBSTITUTED PYRAZOLINYL-TOLYL-SULFONES OF ANTIMICROBIAL INTEREST.**

Author: Alexandre Pereira Wentz

Advisor: Helio Gauze Bonacorso

The present research describes the use of  $\beta$ -alcoxyvynil trihalomethyl ketones  $[CX_3C(O)CR^2CR^1R]$ , where  $X = Cl, F$ ;  $R = OMe, OEt$ ;  $R^1: H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-BrPh, 4-ClPh, 4-FPh$ ;  $R^2 = H, Ph$ ] in the regiospecific synthesis of 16 new 3(4)-alkyl(aryl) substituted 5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles. These pyrazolines were obtained from the reaction of  $\beta$ -alcoxyvynil trihalomethyl ketones with tosyl hydrazine (63-92%). In a following phase, aiming to develop an efficient methodology of dehydration. Two 4-methoxy-4-(4-fluorophenyl)-1,1,1-trihalo-3-buten-2-ones were submitted to the reactions with four dinucleophile: semicarbazide hydrochloride, thiosemicarbazide, methyl hydrazinocarboxylate and 2-furoic hydrazide furnishing, eight new 1-substituted-3-(4-fluorophenyl)-5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (63-98%). The dehydration reactions carried out in thionyl chloride/pyridine/benzene gave the best yields of 3-(4-fluorophenyl)-5-trihalomethyl-1*H*-pyrazoles (41-75%).

The inhibitory activities of pyrazolinic compounds were tested using the autography technique for bacteria and fungus. The tosyl pyrazolinic compounds exhibit a significant activity for gram-positive bacteria and low activity to fungus. Among the tested compounds, 3-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole exhibited the best inhibitory activity against *Staphylococcus aureus* (0,78  $\mu g/\mu L$ ). All the compounds were characterized by spectral and analytical experiments  $^1H$ 's and  $^{13}C$ 's NMR, and the purity was demonstrated by elemental analyzes and CG/MS.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
3.1 Síntese de $\beta$ -alcoxivinil Trialometil Cetonas .....	8
3.2. Métodos de Obtenção de Tosil Pirazóis .....	12
3.2.1 Síntese de Trifluormetil Pirazóis 4-Substituídos .....	18
3.2.2. Síntese e Métodos de Desidratação de 1-carbonil e 1-carboxil-pirazóis Substituídos.....	19
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....	27
4.1 Nomenclatura das $\beta$ -alcoxivinil Trialometil Cetonas e dos Compostos Sintetizados.....	28
4.2 Síntese das $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas.....	34
4.3 Reação de Condensação de $\beta$ -alcoxivinil Trialometil Cetonas om Tosil Hidrazina. ....	35
4.3.1 Síntese de 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-Tosilpirazol ( <b>3a-i</b> ).....	36
4.3.2. Síntese de 3-alkuil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4a-h</b> ). ....	37
4.3.3. Purificação dos Compostos Tosil Pirazoís ( <b>3a-i</b> e <b>4a-h</b> ).....	38
4.3.4 Determinação Estrutural dos Compostos ( <b>3a-i</b> e <b>4a-h</b> ). ....	40
4.3.4.1 RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....	40
4.3.4.2 Espectrometria de Massas.....	47
4.3.4.3 Difração de Raios-X .....	48
4.4 Síntese dos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -Pirazol-1-il Substituídos ( <b>5-12</b> ).....	49
4.4.1. Determinação Estrutural dos Compostos ( <b>5-8</b> e <b>9-12</b> ). ....	52
4.5 Mecanismo Proposto para as Reações de Ciclodensação de $\beta$ -alcoxivinil Trialometil Cetonas com Hidrazinas.....	545

4.6 Reações de Desidratação dos Compostos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -Pirazol-1-il Substituído ( <b>3h</b> , <b>4h</b> , <b>5-8</b> e <b>9-12</b> ).....	57
4.7. Determinação Estrutural dos Compostos ( <b>15-17</b> e <b>20-22</b> ). .....	59
4.8 Síntese de 4-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>h</i> -1-tosilpirazol Substituídos.....	61
4.9. Determinação Estrutural da Tosilpirazolina ( <b>3i</b> ).....	63
5. MATERIAL E MÉTODOS .....	65
5.1 Reagentes Utilizados .....	65
5.2 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza .....	66
5.2.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear .....	66
5.2.2 Ponto de Fusão .....	66
5.2.3 Análise Elementar .....	66
5.3 Técnicas Experimentais .....	67
5.3.1 Síntese das 4-alkil(aril)-4-metoxi-1,1,1-trialometil-3-buten-2-ona ( <b>1a-i</b> e <b>2a-h</b> ).....	67
5.3.2 Síntese de 3-alkil(aril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro- <i>N1</i> -tosil-Pirazolina ( <b>3a-i</b> e <b>4a-h</b> ) .....	67
5.3.3 Síntese de 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-Pirazolcarboxiamida ( <b>5</b> e <b>9</b> ).....	68
5.3.4 Síntese de 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-Pirazoltiocarboxiamida ( <b>6</b> e <b>10</b> ).....	68
5.3.5 Síntese de 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-il-Pirazolmetilcarboxilato ( <b>7</b> e <b>11</b> ). .....	68
5.3.6 Síntese de 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)Pirazol ( <b>8</b> e <b>12</b> ).....	69
5.3.7. Síntese dos 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-Tosilpirazol ( <b>3i</b> ). .....	69
5.3.8 Reações de Desidratação dos Compostos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -Pirazol-1-substituído ( <b>13-15</b> e <b>16-18</b> ).....	69
6. CONCLUSÃO.....	70
7. SUGESTÕES DE CONTINUIDADE DO TRABALHO .....	72

ANEXO I.....	73
Dados de Difração de Raios-X para o Composto ( <b>3h</b> ).....	73
ANEXO II.....	85
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos Compostos Obtidos.....	85
ANEXO III .....	117
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	117
ANEXO IV .....	128

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de Fragmentação dos Compostos ( <b>4b</b> ) e ( <b>3b</b> ) .....	47
Figura 2. ORTEP do 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3h</b> ).....	48
Figura 3. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3a</b> ). .....	86
Figura 4. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-metil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3b</b> ). .....	87
Figura 5. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3c</b> ). .....	88
Figura 6. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3d</b> ).....	89
Figura 7. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3e</b> ).....	90
Figura 8. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3f</b> ). .....	91
Figura 9. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3g</b> ). .....	92
Figura 10. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3h</b> ). .....	93
Figura 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3i</b> ). .....	94
Figura 12. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em CD <sub>3</sub> CN do composto 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4a</b> ).....	95
Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> do composto do 3-metil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4b</b> ). .....	96
Figura 14. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-fenil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4c</b> ).....	97
Figura 15. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4d</b> ).....	98
Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do composto 3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4e</b> ).....	99

Figura 17. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4f</b> ). .....	100
Figura 18. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4g</b> ).....	101
Figura 19. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4h</b> ). .....	102
Figura 20. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida ( <b>5</b> ). .....	103
Figura 21. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxiamida ( <b>6</b> ). ...	104
Figura 22. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de metila ( <b>7</b> ).....	105
Figura 23. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>8</b> ). .....	106
Figura 24. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida ( <b>9</b> ). .....	107
Figura 25. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxiamida ( <b>10</b> )..	108
Figura 26. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de metila ( <b>11</b> ).....	109
Figura 27. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>12</b> ).....	110
Figura 28. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida ( <b>15</b> ). .....	111
Figura 29. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>16</b> ). .....	112
Figura 30. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{Acetona-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>17</b> ). .....	113
Figura 31. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-metilcarboxilato ( <b>20</b> ).....	114

Figura 32. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>21</b> ).....	115
Figura 33. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ em Acetona- $d_6$ do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>22</b> ).....	116

## ÍNDICE DE TABELAS

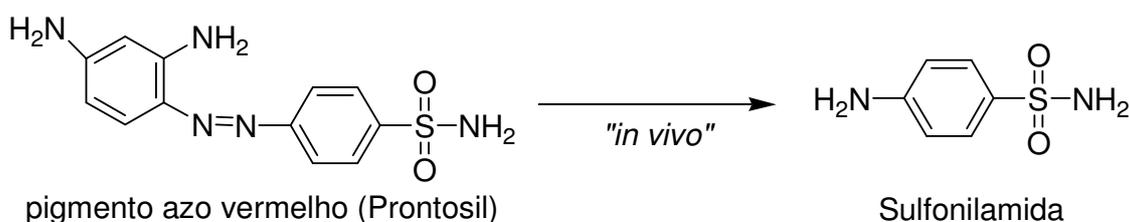
Tabela 1. Nomenclatura das $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas ( <b>1a-i</b> ). .....	28
Tabela 2. Nomenclatura das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas ( <b>2a-h</b> ). .....	29
Tabela 3. Nomenclatura dos 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol 3a-h e do 4-aril-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3i</b> ).....	30
Tabela 4. Nomenclatura dos 3-alkuil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4a-h</b> ). .....	31
Tabela 5. Nomenclatura dos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-substituidos ( <b>5-12</b> ). .....	32
Tabela 6. Nomenclatura dos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-substituidos ( <b>13-18</b> ).....	33
Tabela 7. Propriedades Físicas dos 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3a-h</b> ).....	39
Tabela 8. Propriedades Físicas dos 3-alkuil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4a-h</b> ).....	40
Tabela 9. Dados Espectroscópicos para os 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>3a-i</b> ).....	43
Tabela 10. Dados Espectroscópicos para os 3-alkuil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol ( <b>4a-h</b> ).....	45
Tabela 11. Propriedades Físicas dos 3-alkuil(aril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol substituído ( <b>5-8 e 9-12</b> ).....	52
Tabela 12. Dados Espectroscópicos para os 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol substituídos ( <b>5-8</b> ).....	53
Tabela 13. Dados Espectroscópicos para os 3-(4-fluorfenil)-5-triaclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol substituídos ( <b>9-12</b> ).....	54
Tabela 14. Propriedades Físicas dos 3-alkuil(aril)-5-trialometil-1 <i>H</i> -pirazol substituído ( <b>17-17 e 20-22</b> ). .....	59
Tabela 15. Dados Espectroscópicos para os 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol substituídos ( <b>15-17</b> ).....	60
Tabela 16. Dados Espectroscópicos para dos 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol substituídos ( <b>20-22</b> ).....	61

Tabela 17. Propriedades Físicas do 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>3i</b> ).....	63
Tabela 18. Dados Espectroscópicos para o 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol substituídos ( <b>3i</b> ).....	64
Tabela 19. Dados do Cristal do Composto ( <b>3h</b> ).....	75
Tabela 20. Coordenadas Atômicas ( x 10 <sup>4</sup> ) e Parâmetros de Deslocamentos Térmicos Isotrópicos ( Å <sup>2</sup> X 10 <sup>3</sup> ) dos Átomos não Hidrogênados do Composto ( <b>3h</b> ).....	76
Tabela 21. Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para ( <b>3h</b> ).....	77
Tabela 22. Parâmetros de Deslocamento Térmico Anisotrópico ( Å <sup>2</sup> X 10 <sup>3</sup> ) dos Átomos não Hidrogenados para o Composto ( <b>3h</b> ).....	81
Tabela 23. Coordenadas Cristalográficas dos Átomos de Hidrogênio ( x 10 <sup>4</sup> ) e seus Parâmetros de Deslocamento Vibracionais Térmicos Isotrópicos ( Å <sup>2</sup> X 10 <sup>3</sup> ) para ( <b>3h</b> ).....	82
Tabela 24. Ângulos de torção [°] para ( <b>3h</b> ).....	83
Tabela 25. Atividade antibacteriana <i>in vitro</i> de 3-alkuil(aril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (QIM <sup>a</sup> µg/µL).....	119
Tabela 26. Atividade antifúngica <i>in vitro</i> de 3-alkuil(aril)-5-trialormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (QIM <sup>a</sup> µg/µL).....	120
Tabela 27. Atividade antibacteriana <i>in vitro</i> de 3-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-substituído ( <b>5</b> , <b>6</b> e <b>8</b> ) (QIM <sup>a</sup> µg/µL).....	122
Tabela 28. Atividade antifúngica <i>in vitro</i> de 3-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-substituído ( <b>5</b> , <b>6</b> , <b>8</b> ) (QIM <sup>a</sup> µg/µL) .....	123

## 1. INTRODUÇÃO

Os agentes antimicrobianos são substâncias que inibem o crescimento de microorganismos ou os destroem. Quando estes agentes são originalmente produzidos por espécies de microorganismos, portanto de origem natural, são denominados antibióticos. Por outro lado, quando são produzidos de forma sintética denominam-se quimioterápicos. Entre os vários antibióticos e quimioterápicos as sulfas tem se destacado desde o século passado.

A primeira sulfona a apresentar atividade antibacteriana de amplo espectro<sup>1</sup> foi a sulfonilamida, sua descoberta foi oficializada em 1935 e em 1938 surgiram às primeiras sulfas heterocíclicas. Sua obtenção é realizada a partir do vermelho de prontosil, o qual sofre clivagem *in vivo* liberando a sulfanilamida.



Mais recentemente, a atividade anti-HIV das sulfonas foi descoberta pelo Instituto Nacional do Câncer Americano (NCI) em 1993, seguindo um programa de exames de drogas em larga escala, de origem natural ou sintéticos, provenientes de uma grande variedade de fontes. Naquele mesmo ano, publicou-se a inibição da transcriptase reversa do HIV-1 por algumas diaril sulfonas e apontaram a 2-nitrofenil fenil sulfona (I) como uma potente inibidora da transcriptase reversa (RT)<sup>2</sup>. Também em 1993, em uma tentativa de otimizar a inibição da atividade inibitória da RT do HIV-1 descobriu-se a alta atividade da 5-cloro-3-(fenilsulfonyl)indol-2-carboxiamida (II)<sup>3</sup>. Recentemente, pirrolil aril

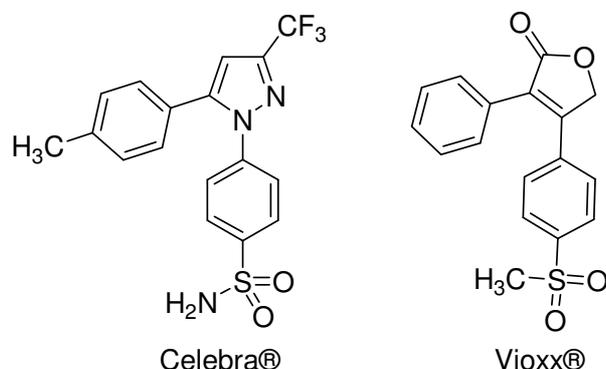
<sup>1</sup> Borges, A. D. L.; Del Ponte, G.; Neto, A. F.; Carvalho, I.; *Química nova*. **2005**, *28* (4), 727-731.

<sup>2</sup> McMahon, J. B.; Gulakowsky, R. J.; Weislow, O. S.; Schoktz, R. J.; Narayanan, V. L.; Clanton, D. J.; Pedemonte, R.; Wassmundt, F. W.; Buckheit, R. W., Jr.; Decker, W. D.; White, E. L.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 754-760.

<sup>3</sup> Williams, T. M.; Ciccarone, T. M.; MacTough, S. C.; Rooney, C. S.; Balani, S. K.; Condra, J. H.; Emini, E. A.; Goldman, M. E.; Greenlee, W. J.; Kauffman, L. R.; O'Brien, J. A.; Sardana, V. V.; Schleif, W. A.; Theoharides, A. D.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1291-1294.



Além das sulfas estarem sendo estudadas como NNRTIs, também estão recebendo grande atenção pela sua atividade como anti-inflamatórios não-estereoidais (NSAI) de segunda geração, como o Celecoxib (Celebra®) e o Refecoxib (Vioxx®), que são potentes antiinflamatórios e que atuam como inibidores seletivos da enzima prostaglandina endoperoxídeo sintase-2 (PGHS-2).



Paralelamente e a partir da década de 90, o Núcleo de Química de Heterociclos (Nuquimhe) ampliou sua pesquisa na obtenção de novos heterociclos trialometilados, obtendo entre muitas classes de N-heterociclos, as 2-pirazolinas. Estruturas similares têm sido usadas como antitumorais, bactericidas, antifúngicos, antivirais, antiparasíticos, e agentes inseticidas<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17</sup>. Alguns destes compostos também mostram propriedades antiinflamatórias, antidiabéticas, anestésicas e analgésicas<sup>18,19,20</sup>. Particularmente, os compostos 3-metil- e 3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxamidas sintetizados por Bonacorso e colaboradores<sup>21a</sup>, foram submetidos a testes

<sup>9</sup> Taylor, E. C.; Patel, H.; Kumar, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8089.

<sup>10</sup> Roelfvan, S. G.; Arnold, C.; Wellnga, K. *J Agric Food Chem* **1979**, *84*, 406.

<sup>11</sup> Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. *Orient J Chem* **1997**, *13*, 143.

<sup>12</sup> Singh, A.; Rathod, S.; Berad, B. N.; Patil, S. D.; Dosh, A. G. *Orient J Chem* **2000**, *16*, 315.

<sup>13</sup> Katri, H. Z.; Vunii, S. A. *J Ind Chem Soc* **1981**, *58*, 1968.

<sup>14</sup> Das, N. B.; Mitra, A. S. *Ind J Chem* **1978**, *110*, 638.

<sup>15</sup> Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules* **2002**, *7*, 885.

<sup>16</sup> Holla, B. S.; Akaberali, P. M.; Shivanada, M. K. *Farmaco*, **2000**, *55*, 256.

<sup>17</sup> Palaska, E.; Aytemir, M.; Tayfun, I.; Erol, K.; Dilek, E. *Eur J Med Chem Chim Ther* **2001**, *36*, 539.

<sup>18</sup> Regaila, H. A.; El-Bayonk, A. K.; Hammad, M. *Egypt J Chem* **1979**, *20*, 197.

<sup>19</sup> Krishna, R.; Pande, B. R.; Bharthwal, S. P. Parmar, S. S. *Eur J Med Chem* **1980**, *15*, 567.

<sup>20</sup> Husain, M. I.; Shukla, S. *Ind J Chem* **1986**, *26*, 983.

<sup>21</sup> a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; b) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *European Journal of Pharmacology* **2004**, *496*, 93. c) Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F. *Pharm Biochem Behavior* **2001**, *68*, 525. d) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *European Journal of Pharmacology* **2002**, *451*, 141.

biológicos e apresentam atividades analgésicas<sup>21b,c</sup>, hipotérmicas<sup>21d</sup> e anti-térmicas<sup>21d</sup>.

Uma revisão da literatura mostra que a síntese e atividade de apenas um composto, o 3-metil-5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol, teve sua atividade testada como antifúngico<sup>22</sup>.

Porém a síntese sistemática de uma gama de pirazolil aril sulfonas trialometiladas não foi publicada ainda, e também não existem dados quanto à verificação das suas atividades antimicrobianas.

Até o momento os três principais métodos para a obtenção pirazolil aril sulfonas tem sido a partir de reações de compostos 1,3-dicarbonílicos com tosil hidrazina e seus derivados, ou da N-sulfonação de pirazóis com cloreto de *p*-toluenosulfonila ou ainda a partir da reação de sulfonamidas com acetais<sup>23</sup>.

Até o presente momento, não foi investigada a possibilidade da aplicação de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas em reações com tosil hidrazina visando a obtenção de pirazolil aril sulfonas trialometil substituídas.

As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas provaram ser blocos de construção úteis na síntese de compostos heterocíclicos de cinco-, seis- e sete- membros trialometilados. Estas cetonas têm sido obtidas através da trialoacetilação de enoléteres ou acetais em etapa reacional única e com bons rendimentos. Reações destes precursores com dinucleófilos tem sido o melhor método para introduzir um grupo trialometil a vários heterociclos, principalmente 4,5-diidro-1H-pirazóis<sup>24,25,26</sup> com uma regioquímica definida.

<sup>22</sup> Gypser, A.; Kirstgen, R.; Sauter, H.; Bayer, H.; Cullmann, O.; Gewehr, M.; Grammenos, W.; Muller, B.; Ptock, A.; Tormo i Blasco, J.; Ammermann, E.; Grote, T.; Lorenz, G.; Strathmann, S. (Basf Akktiengesellschaft, Germany; et al.). *PCT Int. Appl.* (2000), 41pp.

<sup>23</sup> (a) Bertrand, M.; Elguero J.; Jacquier, R.; Le Gras, *J. C. R. Acad. Sc. Paris* **1966**, 262, 782(C). (b) Hamon, D. P. G.; Holding, L. J. *Chem. Comm.* **1970**, 1330. (c) Dhar, D. N.; Munjal, R. C. *Z. Naturforsch.* **1973**, 217, 369. (d) Grandi, R.; Pagnoni, U. M.; Trave, R. *J. Chem. Research(S)* **1979**, 327. (e) Ashraf, C. M.; Lugeswa, F. K. N. *J. Prakt. Chem.* **1980**, 322, 816. (f) Cremlin, R. J.; Swinbourne, F. J.; Yung, K-M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 997. (g) Kasahara, A.; Murakami, S.; Shimizu, I. *Chem. and Industry* **1982**, 22, 906. (h) Ege, G.; Franz, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 689. (i) Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1274. (j) Kuz'menok, N. M.; Koval'chuk, T. A.; Zvonok, A. M. *Synlett* **2005**, 485.

<sup>24</sup> Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules*, **1997**, 2, 186.

<sup>25</sup> Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 1, 391.

<sup>26</sup> (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Da Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 631. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz Chem. Soc.* **2005**, 16, 868. (c) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 646. (d) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 132. (e) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159. (f) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.

Nossos resultados e dados da literatura sobre a síntese de pirazóis a partir de reações de  $\beta$ -dicetonas e derivados com hidrazinas<sup>27</sup> tem demonstrado que os produtos cíclicos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis são estáveis e isoláveis quando os átomos N-1, C-3 ou C-5 são substituídos por grupos fortemente retiradores de elétrons. Isso é atribuído ao efeito de inibição desses grupos à eliminação de água e subsequente aromatização do anel pirazolínico<sup>25, 26</sup>.

---

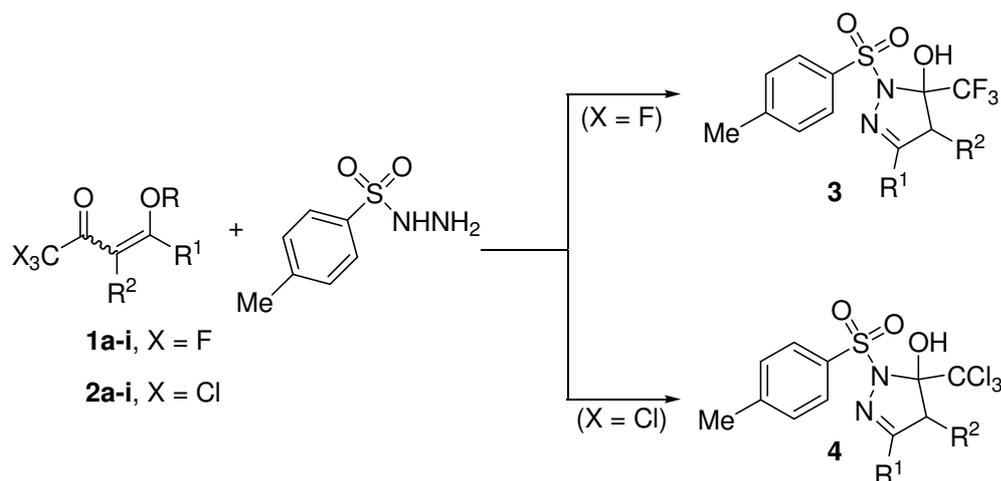
G.; Flores, A. C. F. *Synthesis* **2003**, 2353. (g) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (h) Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 1585. (i) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079.  
<sup>27</sup> a) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. and Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 5.

## 2. OBJETIVOS

Dando continuidade aos trabalhos sintéticos sistemáticos desenvolvidos pelo Nuquimhe, os quais ainda não descreveram a síntese de pirazóis sulfonil substituídos, e considerando a importância das 2-pirazolinas, o desenvolvimento de novos métodos para a síntese de sulfonil heterociclos e a possibilidade de isolar novas substâncias trialometiladas com atividades biológicas em potencial, foram planejados para este trabalho os seguintes objetivos.

1) Sintetizar pirazolil aril sulfonas trialometiladas (**3,4**) através de reações de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-4-alkil(aril)-3-alquen-2-onas (**1, 2**) com tosilhidrazina (Esquema 1).

**Esquema 1:**



<b>1, 2</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	4-OMePh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph
<b>3, 4</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	4-OMePh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph

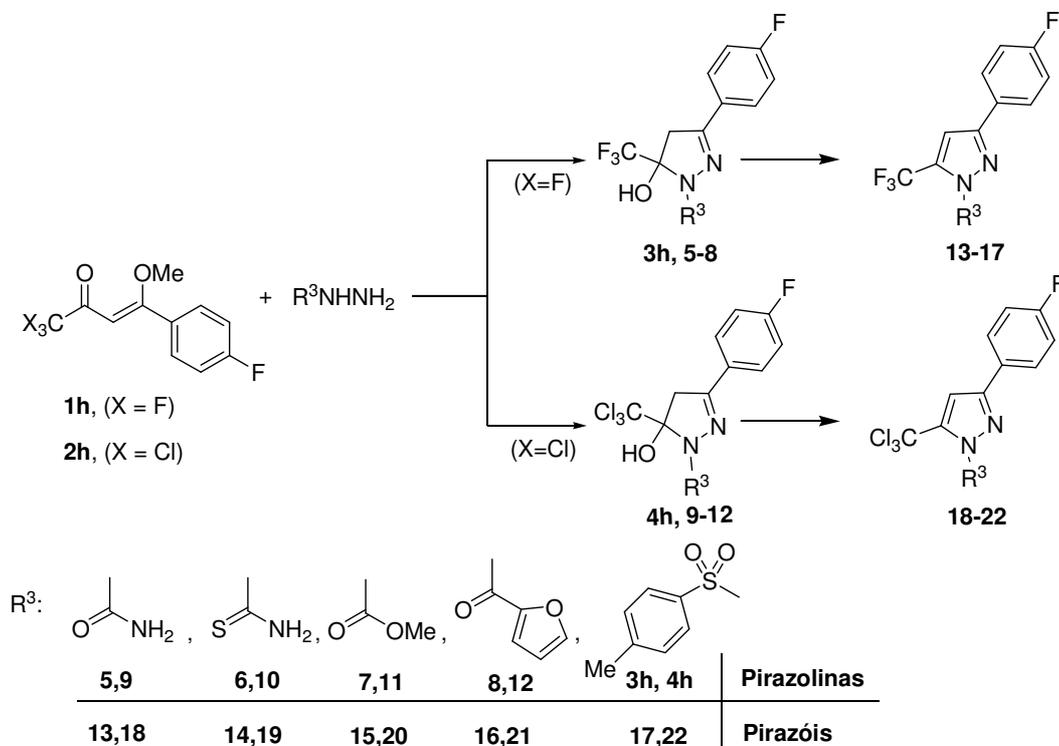
2) Avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos (**3,4**) derivados da ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-4-alkil(aril)-3-alquen-2-ones (**1, 2**) com tosilhidrazina, utilizando o método de bioautografia para bactérias e fungos.

3) Sintetizar 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis substituídos (**3h, 5-12**) com grupos retiradores de elétrons em N1 e estudar métodos de

Síntese e Caracterização Estrutural de Pirazolinil-Tolil-Sulfonas Trialometil Substituídas  
de Interesse Antimicrobiano

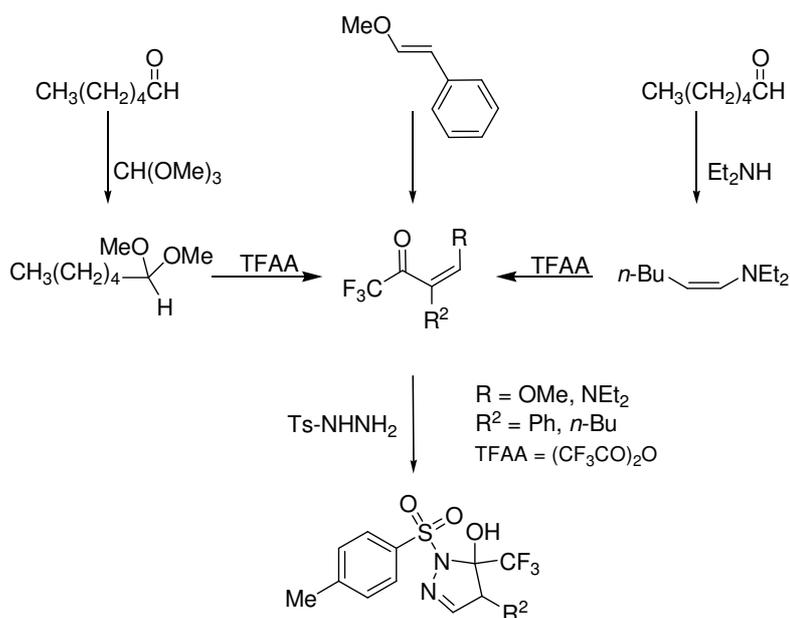
eliminação/aromatização para a obtenção dos respectivos pirazóis N1-substituídos<sup>44,13-22</sup>, evitando a quebra da ligação N1-C(O); N1-C(S), N1-C(O)OR; N1-S(O<sub>2</sub>) (Esquema 2).

**Esquema 2:**



4) Desenvolver metodologia sintética que permita obter 4-fenil(alquil)azois trialometilados, via acilação de enoléteres ou enamionas (Esquema 3).

**Esquema 3:**



### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem por objetivo abordar à síntese dos precursores dieletrofílicos ( $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas), anéis pirazólicos e pirazolínicos trialometil substituídos.

Inicialmente, serão mostrados trabalhos relacionados à síntese de 1,1,1-trialo-3-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-3-alquen-2-onas a partir de acetais e enoléteres, posteriormente, serão tratadas reações de obtenção de tosil pirazóis, moléculas alvo deste estudo, pirazóis trifluormetilados 4-substituídos, e métodos de desidratação de 2-pirazolinas(4,5-diidro-1*H*-pirazóis) N1-substituídos.

#### 3.1 SÍNTESE DE $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS

Desde a década de 60, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos, foi publicada inicialmente por Effenberger e colaboradores<sup>28,29</sup> e a seguir por Hojo e colaboradores<sup>30,31</sup>.

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma a reações regioesletivas ou regioespecíficas.

Recentemente o NUQUIMHE publicou uma ampla revisão sobre a síntese e aplicação de  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas<sup>25</sup>.

<sup>28</sup> Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766.

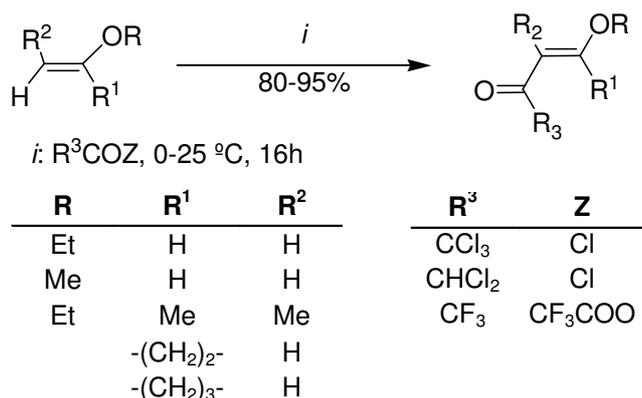
<sup>29</sup> Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.

<sup>30</sup> <sup>a</sup>Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. <sup>b</sup>Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1016.

<sup>31</sup> Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.

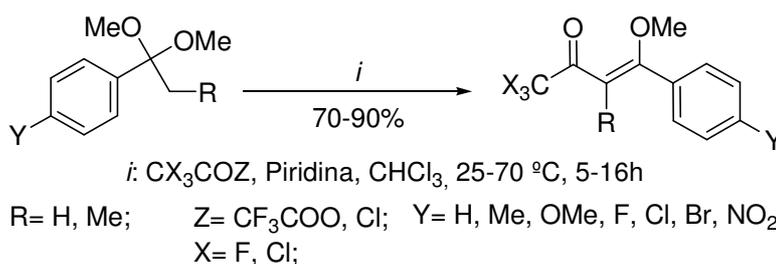
Assim, foram obtidas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoroacético ou com cloreto de tricloroacetila<sup>32</sup>. A mesma série de enoléteres foi acilada com cloreto de dicloroacetila<sup>33</sup>. Porém, com este agente acilante foram necessárias condições mais drásticas, sendo que alguns enoléteres não formaram as β-alcoxivinil diclorometil cetonas previstas (Esquema 4).

**Esquema 4:**



A metodologia desenvolvida por Hojo e colaboradores<sup>30,31</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>34</sup> e propiofenonas *p*-substituídas<sup>35</sup> com excelentes rendimentos dos produtos isolados (Esquema 5).

**Esquema 5:**



Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres foram usados também derivados da ciclohexanona e da ciclopentanona<sup>34</sup>. Foram comparados os

<sup>32</sup> Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, 6, 483.

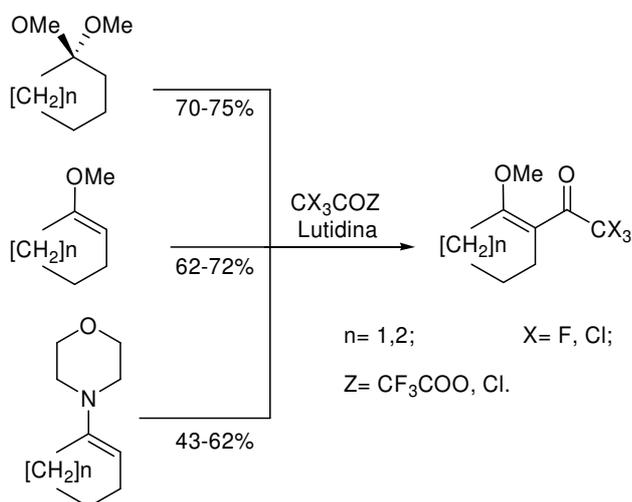
<sup>33</sup> Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 739.

<sup>34</sup> Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, 17, 24.

<sup>35</sup> Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 120, 29-32.

rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas (Esquema 6). Onde se constatou que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou aos produtos de uma maneira mais econômica e procedimento experimental mais simples.

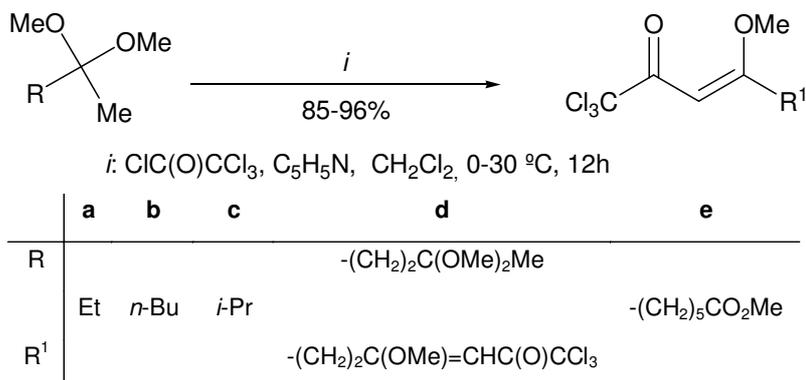
**Esquema 6:**



Os trabalhos mais recentes publicados pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUINHE) foram à obtenção de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas a partir de acetais obtidos de alkil cetonas.

Martins e colaboradores<sup>36</sup> obtiveram 1,1,1-tricloro-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 7) e Bonacorso e colaboradores<sup>37</sup> obtiveram 1,1,1-trifluor-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 8).

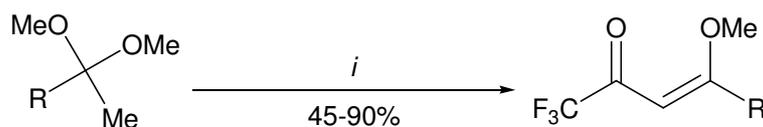
**Esquema 7:**



<sup>36</sup> Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Tetrahedron Lett., **1999**, 40, 4309.

<sup>37</sup> Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; J. Fluorine Chem., **1999**, 99, 177.

**Esquema 8:**

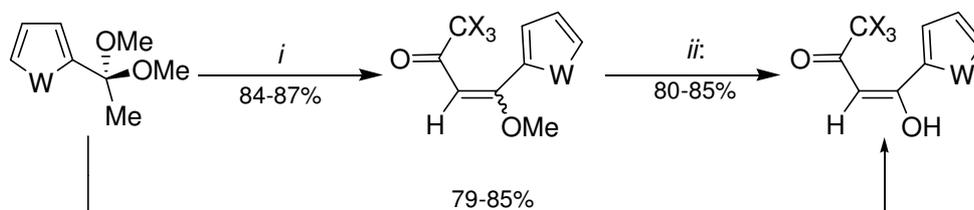


*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O,, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, 0-60 °C, 16-24h

	a	b	c	d	e	f
<b>R</b>	Et	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>
<b>R<sup>1</sup></b>	Et	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe

Recentemente, foram realizadas acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 9) para obtenção de 1,1,1-trialo-3-heteroaril-4-metoxi-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano<sup>38</sup>.

**Esquema 9:**



W = O, S; X = F, Cl; Z = CF<sub>3</sub>COO, Cl

*i*: CX<sub>3</sub>COZ, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, -10-30°C, 12h      *ii*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M, 50 °C, 5h

Bonacorso e colaboradores<sup>39</sup>, em 2005, obtiveram o 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da  $\alpha$ -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 10). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas<sup>40</sup> (Esquema 11) e outro a acilação de 4-acetil-bifenil e 1-acetilnaftaleno<sup>41</sup> (Esquema 12), com anidrido trifluoracético.

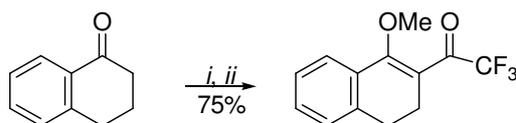
<sup>38</sup> Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

<sup>39</sup> Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1384.

<sup>40</sup> Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1396.

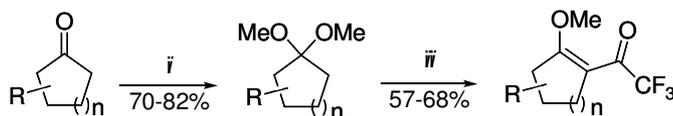
<sup>41</sup> Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 1055.

**Esquema 10:**



*i:* (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat.TsOH, 60 °C, 24h.  
*ii:* (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-50 °C, 48h.

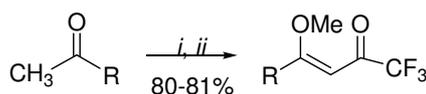
**Esquema 11:**



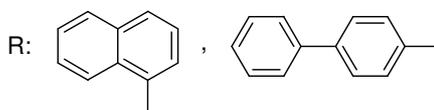
*i:* (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat.TsOH, t. a., 24h.  
*ii:* (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45 °C, 16h.

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
n	1	2	2	2	2	3	4	8

**Esquema 12:**



*i:* (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat.TsOH, t. a., 24h.  
*ii:* (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45 °C, 16h.



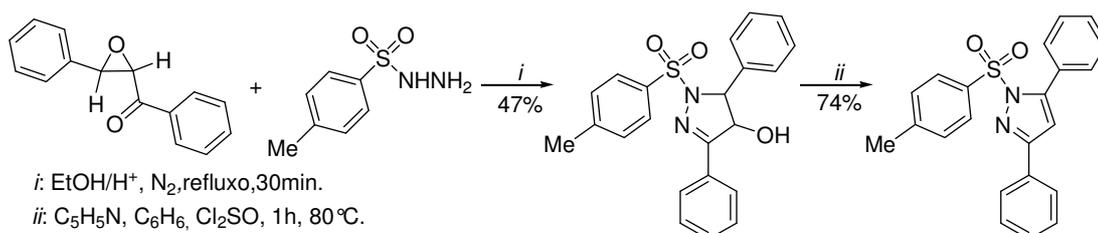
### 3.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO TOSIL PIRAZÓIS

A grande maioria dos pirazóis tem sido sintetizada através das reações de ciclocondensação empregando dois blocos de síntese do tipo [3+2]. Estas ciclocondensações estão subdivididas em reações do tipo [CCC+NN], [CCN+CN] e [CNN+CC]. Para uma ampla revisão sobre a síntese de pirazóis, veja referência [27].

A obtenção de pirazóis através de β-alcoxivinil trialometil cetonas utiliza o processo [CCC+NN] onde as β-alcoxivinil trialometil cetonas são o bloco precursor CCC frente a vários dinucleófilos (NN). Como bloco precursor NN, normalmente hidrazinas ou derivados têm sido empregadas.

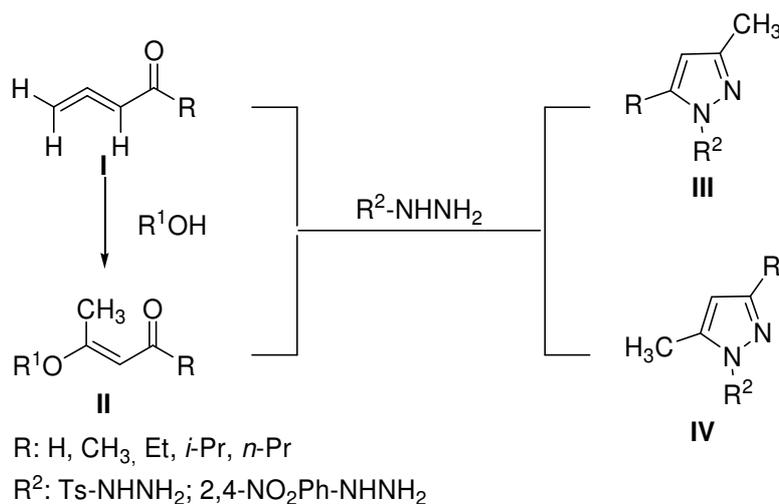
Padwa<sup>42</sup> obteve uma 4-hidroxipirazolina através da reação de tosilhidrazina com o epóxido derivado da benzalacetofenona em atmosfera de nitrogênio e etanol em meio ácido sob refluxo por 30 minutos. A desidratação em cloreto de tionila e piridina em benzeno sob refluxo por uma hora resultou, em excelente rendimento, 1-*p*-toluenosulfonil-3,5-difenilpirazol (Esquema 13).

**Esquema 13:**



Em 1966, Bertrand e col.<sup>43</sup>, sintetizaram pirazóis reagindo tosil hidrazina ou 2,4-dinitrofenil hidrazina com cetonas alênicas ou β-alcoxivinilcetonas. A reação com a tosil hidrazina foi realizada em metanol e com a 2,4-dinitrofenil hidrazina em ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). Somente o isômero 3-metil substituído foi obtido a partir da reação de hidrazinas substituídas com β-alcoxivinilcetonas e uma mistura de pirazóis isoméricos quando utilizaram as cetonas alênicas como precursor sintético (Esquema 14).

**Esquema 14:**

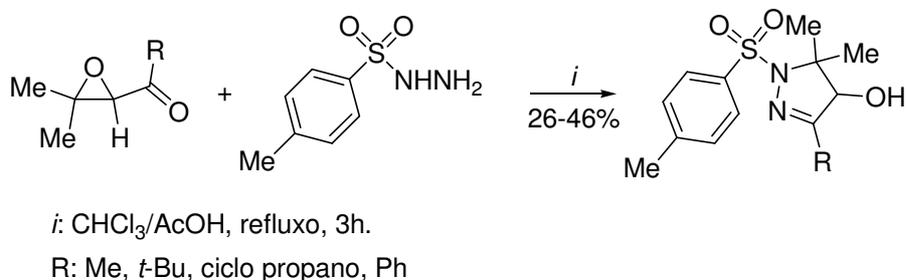


<sup>42</sup> Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1274.

<sup>43</sup> Bertrand, M.; Elguero J.; Jacquier, R.; Le Gras, J. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1966**, 262, 782

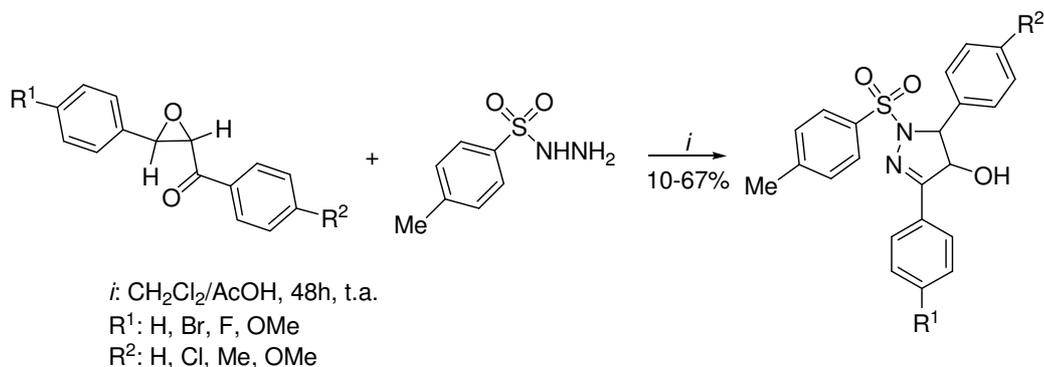
Hamon e Holding<sup>44</sup>, obtiveram tosilpirazolininas com rendimentos entre 26-46%, a partir da reação de  $\alpha$ -ceto-epóxidos com tosil hidrazina em uma mistura de clorofórmio e ácido acético na proporção de 1:1, sob refluxo por 3 horas (Esquema 15).

**Esquema 15:**



Em 1973, Munjal e col.<sup>45</sup>, sintetizaram onze tosil pirazolininas partindo de epóxi-chalconas e tosil hidrazina em diclorometano/ácido acético, por 48 horas a temperatura ambiente. As tosilpirazolininas foram obtidas através de filtração após o termino do tempo reacional e recristalizadas muitas vezes em etanol com rendimentos que variam de 10 a 67% (Esquema 16).

**Esquema 16:**



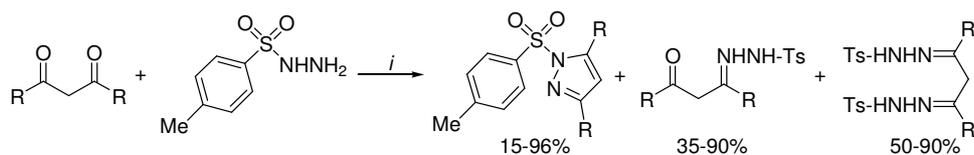
Em 1980 Ashraf e col.<sup>46</sup>, usaram  $\beta$ -dicetonas e tosil hidrazina em álcool variando o tempo reacional e a temperatura de refluxo. Em muitos desses experimentos também isolaram tosilhidrazonas e ditosilhidrazona. Os rendimentos variaram de 10 a 96% dependendo da variação da temperatura, do tempo e do solvente (Esquema 17).

<sup>44</sup> Hamon, D. P. G.; Holding, L. J. *Chem. Comm.* **1970**, 1330.

<sup>45</sup> Dhar, D. N.; Munjal, R. C. Z. *Naturforsch.* **1973**, 217, 369.

<sup>46</sup> Ashraf, C. M.; Lugemwa, F. K. N. *J. Prakt. Chem.* **1980**, 322, 816.

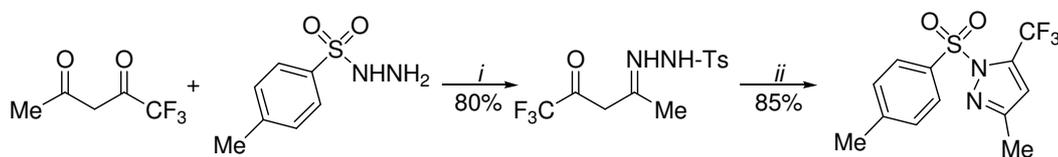
**Esquema 17:**



*i*: MeOH ou *i*-PrOH, 1-24h, 35 °C - refluxo.  
R: a) Me; b) Ph

Cremlin e col.<sup>47</sup>, obtiveram uma série de compostos através da condensação de compostos β-dicarbonílicos com sulfonilhidrazinas, entre estas a tosil hidrazina. As reações foram realizadas em meio carbonato de potássio, sulfato de sódio e três dias refluxo em tolueno (Esquema 18), obtendo apenas o isômero 5-trifluormetil substituído.

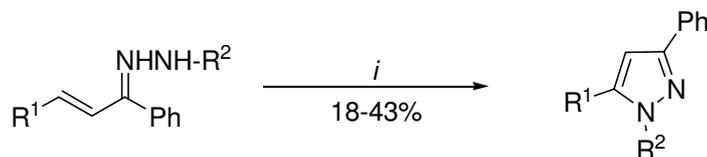
**Esquema 18:**



*i*: MeOH, 24h, refluxo.  
*ii*: Tolueno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo, 3 dias.

Kasahara, Murakami e Shimizu<sup>48</sup>, reagiram alguns compostos carbonílicos α,β-insaturados com hidrazinas substituídas obtendo fenilhidrazonas, a qual cicliza na presença de trietilamina, cloreto de paládio e lítio, acetonitrila anidra, por 20 horas a temperatura ambiente, os rendimentos variando entre 18 e 43% (Esquema 19).

**Esquema 19:**



*i*: (Et)<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, PdClLi, t.a., 20h.

II	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	K
R <sup>1</sup>	Ph	Ph	Ph	4-MeOPh	4-MeOPh	3,4,5-MeOPh	3,4,5-MeOPh	Toluil	Toluil	2-furil	2-furil
R <sup>2</sup>	Ph	Tosil	PhCO	Tosil	PhCO	Tosil	PhCO	Tosil	PhCO	Tosil	PhCO
%	25	25	27	20	28	18	27	35	30	43	20

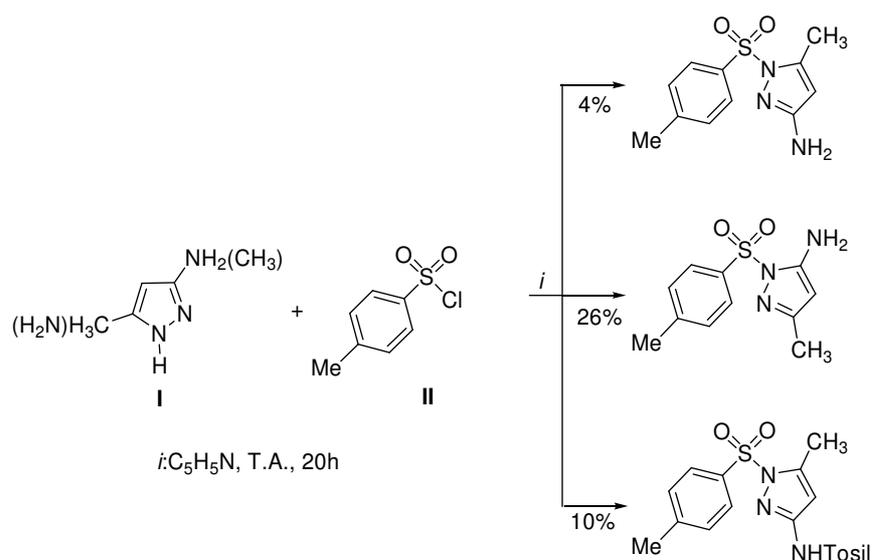
<sup>47</sup> Cremlin, R. J.; Swinbourne, F. J.; Yung, K-M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 997.

<sup>48</sup> Kasahara, A.; Murakami, S.; Shimizu, I. *Chem. and Industry* **1982**, *22*, 906.

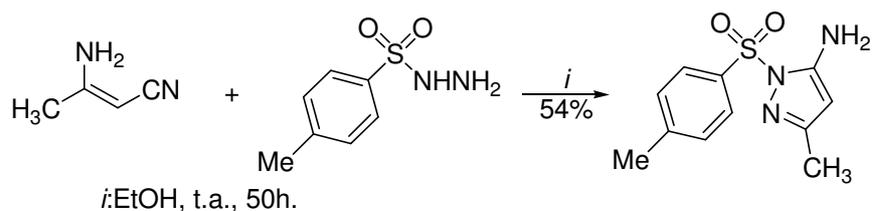
Ege e Franz<sup>49</sup>, estudaram a variação do deslocamento químico para o H4 dos pirazóis. Para isso sintetizaram uma serie de 3(5)-aminopirazóis e 3(5)-aminotossilpirazóis. A síntese dos compostos foi realizada de duas formas diferentes. A primeira ocorreu via tosilação do 3(5)-metil-5(3)amino-pirazol com cloreto de tosila em piridina anidra à temperatura ambiente por 20 horas. A partir de um rendimento bruto de 46%, e seguido de cromatografia e reações de purificação, resultou o composto 3-metil-5-amino-1*H*-1-tossilpirazol (26%), o isômero 3-amino-5-metil-1*H*-1-tossilpirazol (4%) e o 3-aminotossil-5-metil-1*H*-1-tossilpirazol (10%) (Esquema 20).

A segunda maneira partiu de reações realizadas em etanol a temperatura ambiente por 50 ou 70 horas entre 3-aminocrotonitrila ou benzoilacetonitrila com tosil hidrazina, produzindo respectivamente 3-metil-5-amino-1*H*-1-tossilpirazol (54%) e 3-fenil-5-amino-1*H*-1-tossilpirazol (71%) (Esquemas 21 e 22).

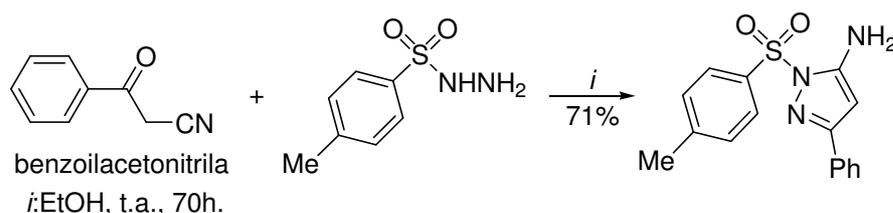
**Esquema 20:**



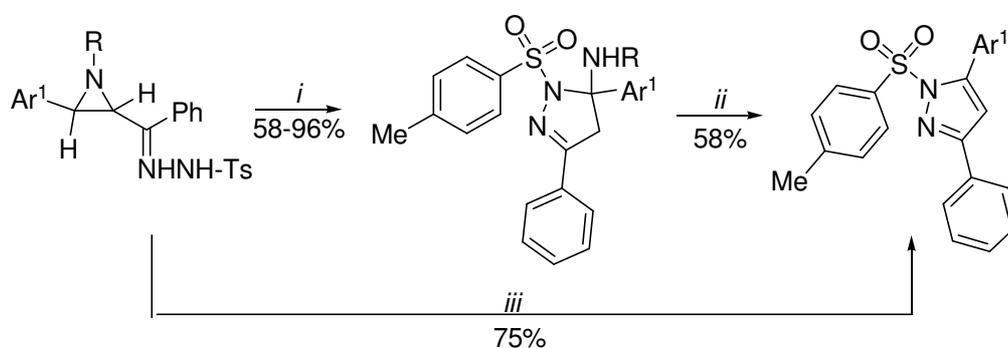
**Esquema 21:**



<sup>49</sup> Ege, G.; Franz, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 689.

**Esquema 22:**

Partindo de aziridinil tosilhidrazona, as quais passam por um rearranjo térmico quando refluxadas em dimetoxietano, Morioka Kato e Yoshida<sup>50</sup> obtiveram uma série de 5-alkilamino-3,5-difenil-1H-1-tosilpirazolininas (Esquema 23).

**Esquema 23:**

R: *i*-Pr, *t*-Bu, PhCH<sub>2</sub>, Ciclo hexano    Ar: Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-ClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

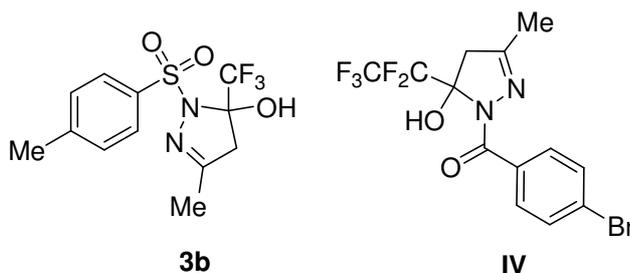
*i*: Dimetoxietano, 2h, refluxo.

*ii*: CHCl<sub>3</sub>/AcOH, 10h, refluxo.

*iii*: CHCl<sub>3</sub>/AcOH, 17h, refluxo.

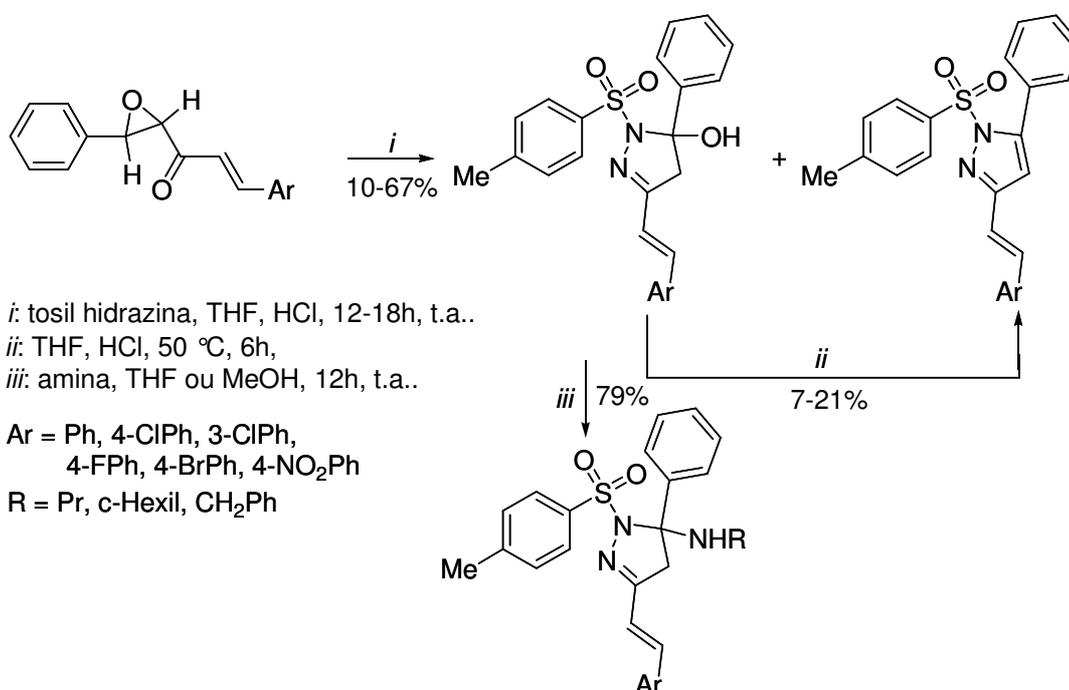
Gypser e col.<sup>22</sup>, prepararam uma série de 2-pirazolininas a partir de reações envolvendo compostos 1,3-dicarbonílicos e tosil hidrazina e acil hidrazonas e testaram sua atividade como fungicida. Dentre os compostos sintetizados e avaliados biologicamente está a 3-metil-4,5-diidro-5-trifluormetil-1H-1-tosilpirazolinina (**3b**), porém o composto mais ativo da série foi o 3-metil-4,5-diidro-5-(1,1,1,2,2-pentafluoretil)-1H-pirazolil-1-(4-bromofenil)cetona (**IV**). Todos os trinta e um compostos sintetizados fazem parte de uma patente da BASF.

<sup>50</sup> Morioka, M.; Kato, M.; Yoshida, H.; *Heterocycles* **1997**, 45(6), 1173.



Em 2005, Kuz'menok e col.<sup>51</sup>, sintetizaram as tosilpirazolinas com rendimento variando entre 58-83%, reagindo tosil hidrazina em meio ácido com uma serie de  $\alpha,\beta$ -epóxi cetonas (Esquema 24).

#### Esquema 24:



### 3.2.1 SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL PIRAZÓIS 4-SUBSTITUÍDOS

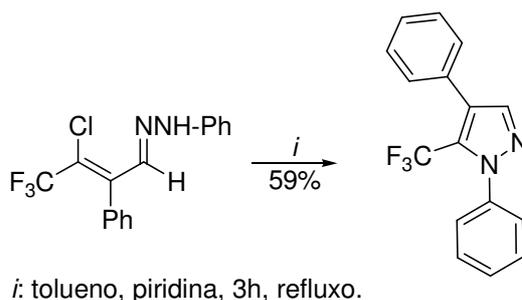
Dentre as metodologias para a síntese de pirazóis 4 substituídos dois métodos são os mais utilizados. Um utiliza enaminonas e outro acroleínas. Para uma revisão mais ampla sobre este assunto recomenda-se consultar a referência

<sup>51</sup> Kuz'menok, N. M.; Koval'chuk, T. A.; Zvonok, A. M. *Synlett* **2005**, 485.

[27]. Entretanto citaremos aqui algumas reações que possuem relação com esta tese.

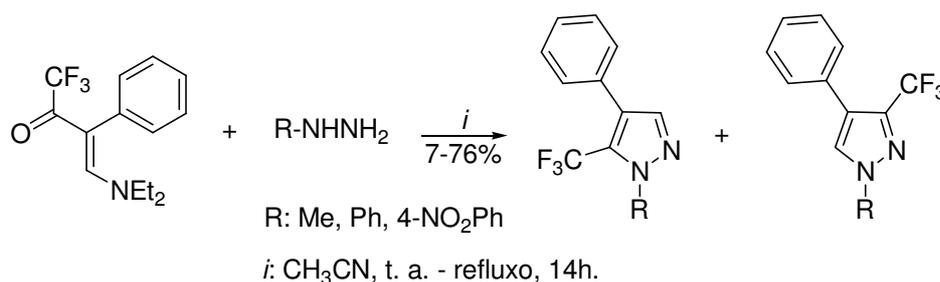
Diab e col.<sup>52</sup>, utilizaram  $\beta$ -cloro- $\beta$ -trifluormetil enonas ou acroleínas reagindo com fenil hidrazina para obter a fenil hidrazona. Posteriormente, a fenil hidrazona cicliza quando colocada em uma mistura de tolueno e piridina, sob refluxo por 3 horas, isolando-se o 1,4-difenil-5-trifluormetil-pirazol (Esquema 25).

**Esquema 25:**



Em 2004, Touzot e col.<sup>53</sup> reagiram 1,1,1-trifluor-4-dietilamino-3-fenil-3-buten-2-ona com metil hidrazina em acetonitrila e obtiveram a mistura de 3(5)-trifluormetil-1-metilpirazóis, sendo que o isômero 3-trifluormetil pirazol foi isolado em maior quantidade. Quando utilizou fenil hidrazina como dinucleófilo o produto obtido em maior proporção foi o 5-trifluormetil-1-fenilpirazol. O terceiro dinucleófilo utilizado (4-nitrofenil hidrazina) produziu apenas o 5-trifluormetil-1-(4-nitrofenil) pirazol em 54% de rendimento (Esquema 26).

**Esquema 26:**



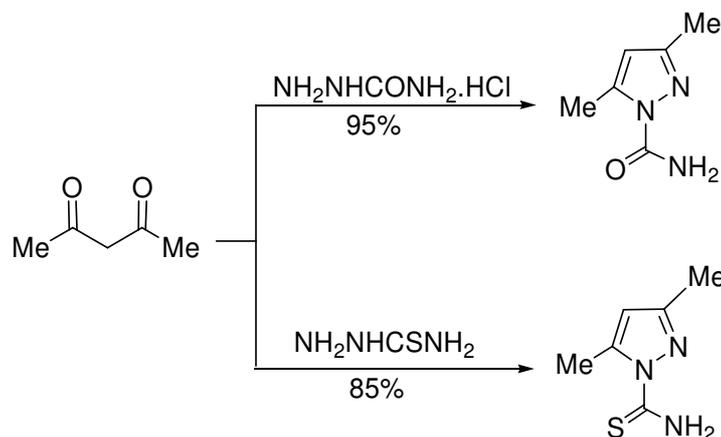
### 3.2.2. SÍNTESE E MÉTODOS DE DESIDRATAÇÃO DE 1-CARBONIL E 1-CARBOXIL-PIRAZÓIS SUBSTITUÍDOS

<sup>52</sup> Diab, J.; Laurent, A.; Le Dréan, I. *Journal Fluorine Chemistry* **1997**, 84, 145.

<sup>53</sup> Touzot, A., Soufyane, M., Berber, H., Toupet, L., Mirand, C. *J Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1299.

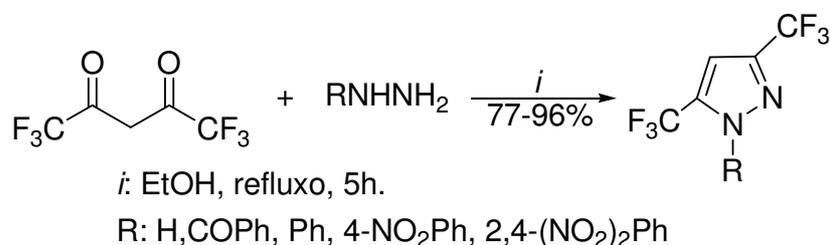
Em 1957, Scott e colaboradores<sup>54</sup> usaram o método [CCC+NN], envolvendo a reação de cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida com acetilacetona. Assim, foram sintetizadas 3,5-dimetilpirazol-1-carboxi(tiocarboxi)amidas com 95% e 85% de rendimento, respectivamente (Esquema 27).

**Esquema 27:**



Em 1991 McCleverty e colaboradores<sup>55</sup> publicaram a obtenção de 3,5-Bis-(trifluormetil)pirazóis utilizando reações de 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona com várias hidrazinas (Esquema 28).

**Esquema 28:**



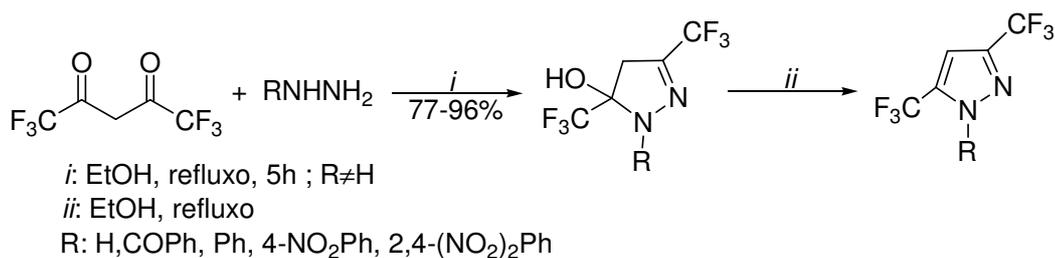
Em 1993 Threadgill e colaboradores<sup>56</sup> fizeram uma nova pesquisa utilizando as mesmas reações e conseguiram isolar 3,5-bistrifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. O isolamento de 2-pirazolinas foi impossível para reações envolvendo hidrazina não substituída (R=H) (Esquema 29).

<sup>54</sup> Scott, F.L.; O'Donovan, D.G.; Kennedy, M.R.; Reilly, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *8*(12), 2605.

<sup>55</sup> McCleverty, J. A.; Claire, P. P. K.; Christopher, J. J.; Coe, P. L. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 283.

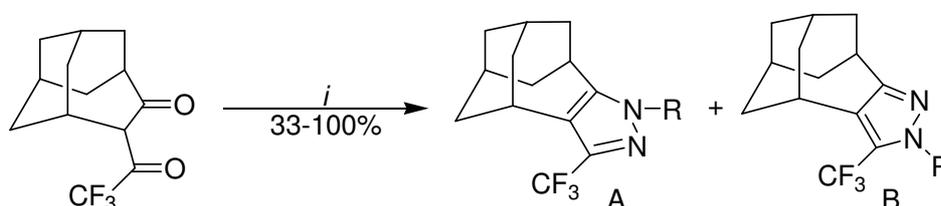
<sup>56</sup> Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.

**Esquema 29:**



Eguchi e colaboradores<sup>57</sup> também têm introduzido heterociclos de 5 membros a partir do substrato 5-trifluoroacetiltriciclo[4,3,1,1]undecan-4-ona e várias hidrazinas (Esquema 30).

**Esquema 30:**



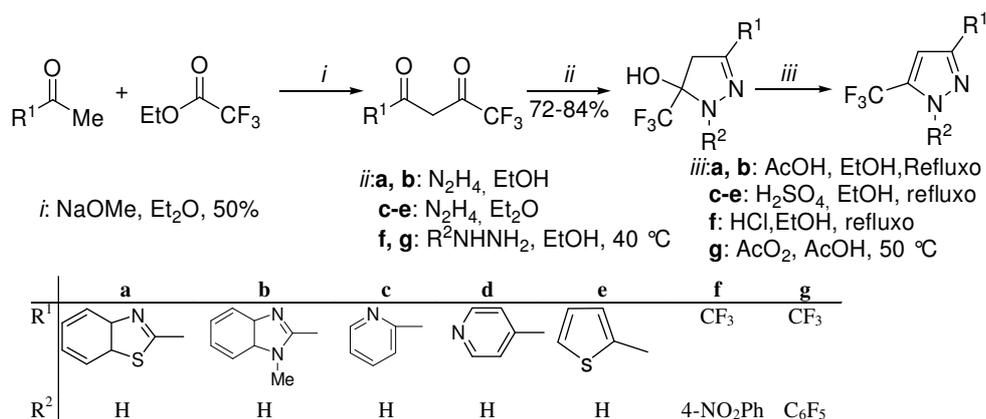
*i*: RNHNH<sub>2</sub>/EtOH, refluxo 4-93 horas.  
 R: Ph, 4-MePh, 4-ClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 3-NO<sub>2</sub>Ph, isola-se somente o isômero A  
 R: H, Tautomerismo enamina-imina (isômeros A e B)  
 R: Me, isola-se os dois isômeros A e B (relação de 93:7)  
 R: MeCO, PhCO, isola-se a pirazolina que é desidratada utilizando refluxo em ácido acético, por 20 horas, obtendo somente o isômero A

Os resultados obtidos por Singh e colaboradores<sup>58</sup> nas condensações de β-dicetonas perfluoralquil substituídas com hidrazinas demonstram que essas reações são regioseletivas formando principalmente os produtos com o grupo perfluoralquil na posição 5 do pirazol, conforme demonstrado (Esquema 31). Além disso, o substituinte perfluoralquil na posição 5 e um substituinte retirador de elétrons na posição 1 são fatores que estabilizam os respectivos 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis.

<sup>57</sup> Umada, R.; Okamo, T; Eguchi, S. *Synthesis* **1994**, 1457.

<sup>58</sup> Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill J. *Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199.

**Esquema 31:**

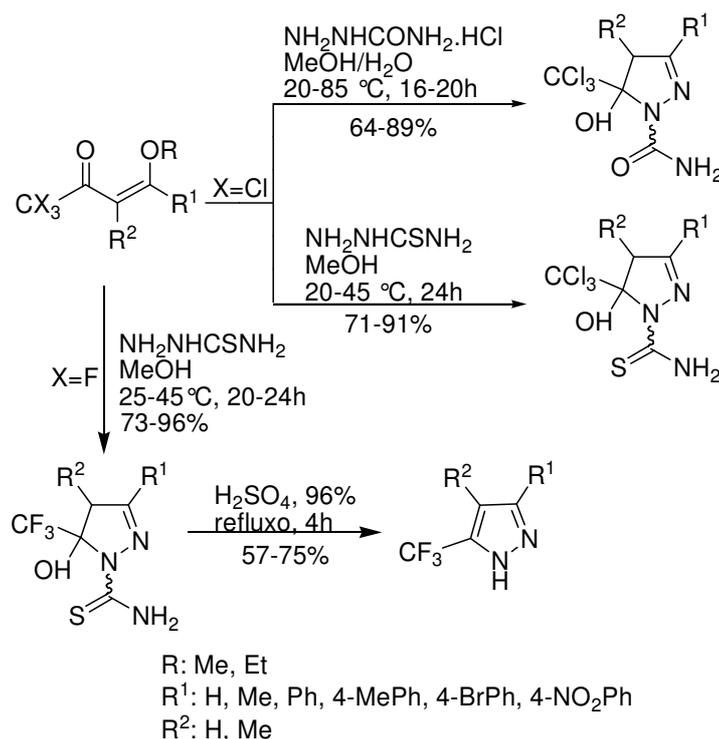


Bonacorso e colaboradores<sup>21a,26i,59</sup> produziram regioespecificamente séries de 3-aryl[alquil]-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 4-alcoxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro[flúor]-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 32).

Ficou demonstrado que, 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e também carboxiamida ou tiocarboxiamida ligados ao nitrogênio-1 do respectivo anel. A tentativa de obtenção do 5-trifluormetil-1-tiocarboxiamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxiamida, isolando o pirazol sem a presença do grupo tiocarboxiamida.

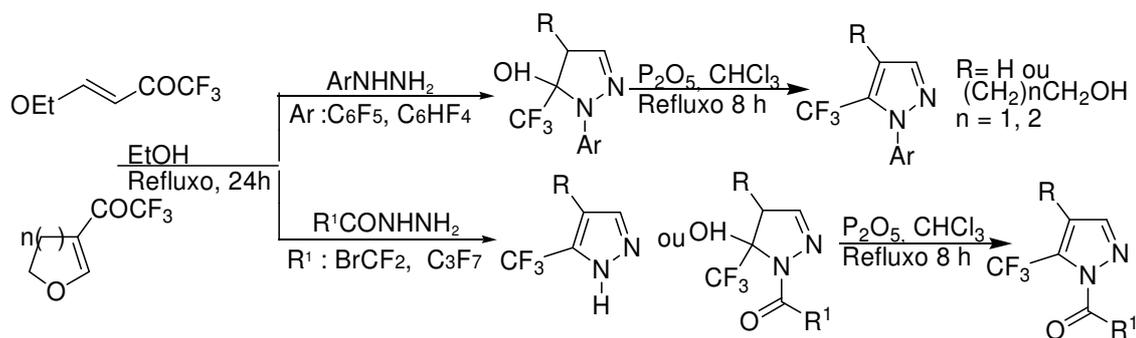
<sup>59</sup> Bonacorso, H. G., Wastowski, A. D., Zanatta, N., Martins, M. A. P; *Synthetic Communications*, **2000**, 30(8), 1457.

**Esquema 32:**



Em 2001, Song e colaboradores<sup>60</sup> obtiveram 2-pirazolinas, com rendimentos de 36 a 80%, reagindo cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e hidrazinas. Após desidratação, utilizando pentóxido de fósforo ( $P_2O_5$ ) ou cloreto de tionila ( $SOCl_2$ ), as 2-pirazolinas formaram 5-trifluormetilpirazóis N-substituídos, com rendimentos de 65 a 68%. A grande vantagem de utilizar  $P_2O_5$  ou  $SOCl_2$  é a possibilidade de manter o substituinte carboxamida na posição 1 (N1) do pirazol (Esquema 33).

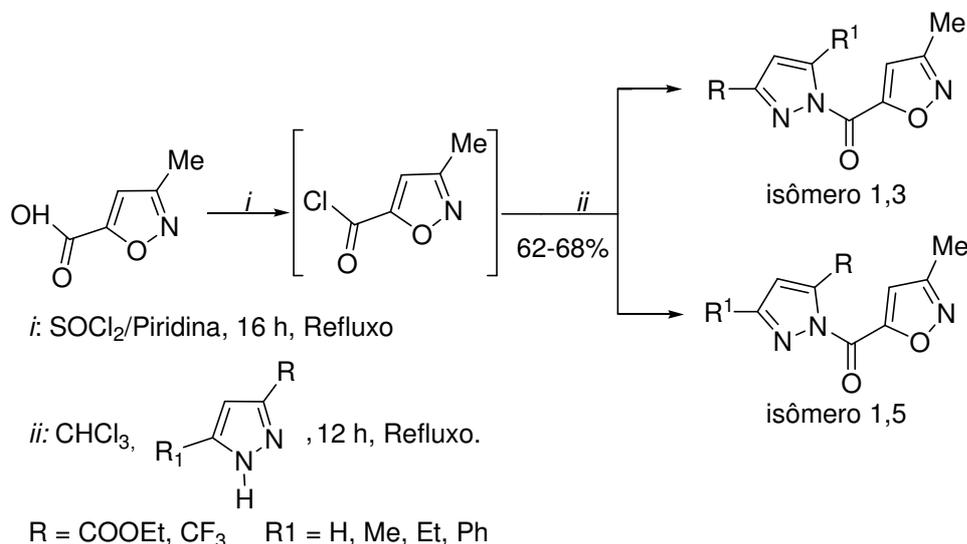
**Esquema 33:**



<sup>60</sup> Li-ping Song; Qian-li Chu; Shi-zheng Zhu; *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 107.

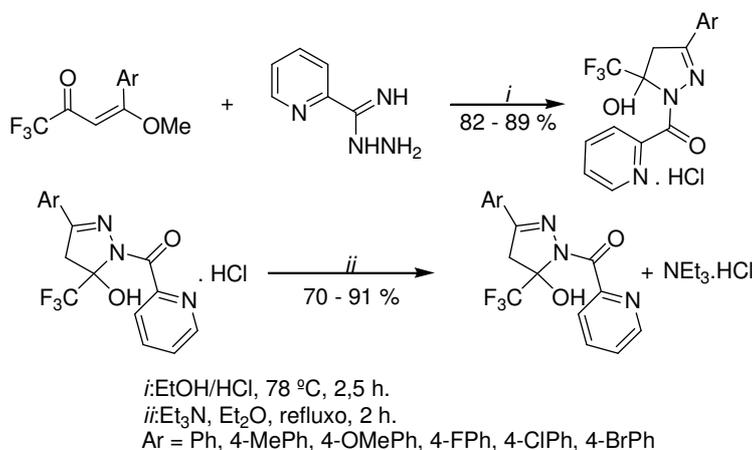
Em 2002 Martins e colaboradores<sup>61</sup>, sintetizaram uma série de 5-[(1*H*-pirazol-1-il)carbonil]-3-metiloxazóis reagindo 3-metil-5-carboxisoxazol com cloreto de tionila e o correspondente pirazol, obtendo uma mistura de isômeros 1,3 e 1,5 em concentrações variáveis (Esquema 34).

**Esquema 34:**



Em 2003 Bonacorso e colaboradores<sup>26e</sup> sintetizaram, em passo reacional único e com altos rendimentos, uma série de cloretos de 3-aryl-5-hidroxi-4,5-dihidro-1*H*-1-picolinoilpirazóis pela reação de β-metoxivinil trifluorometil cetonas com 2-piridinocarboxiamidrazona na presença de ácido clorídrico. O sal resultante (cloreto) foi facilmente convertido a uma nova série de 4,5-dihidro-1*H*-1-picolinoilpirazóis livres, usando trietilamina em éter dietílico anidro (Esquema 35).

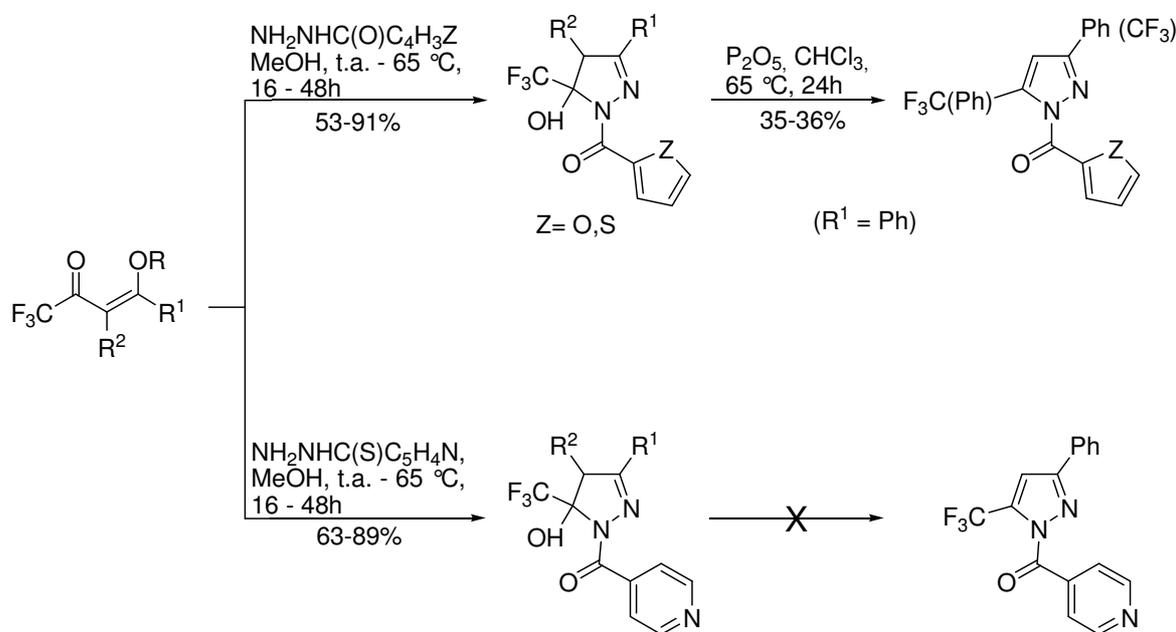
**Esquema 35:**



<sup>61</sup> Martins, M.A.P.; Neto, M.; Sinhorin, A.P.; Bastos, G.P.; Zimmermann, N.E.K.; Rosa, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32(3), 425-433.

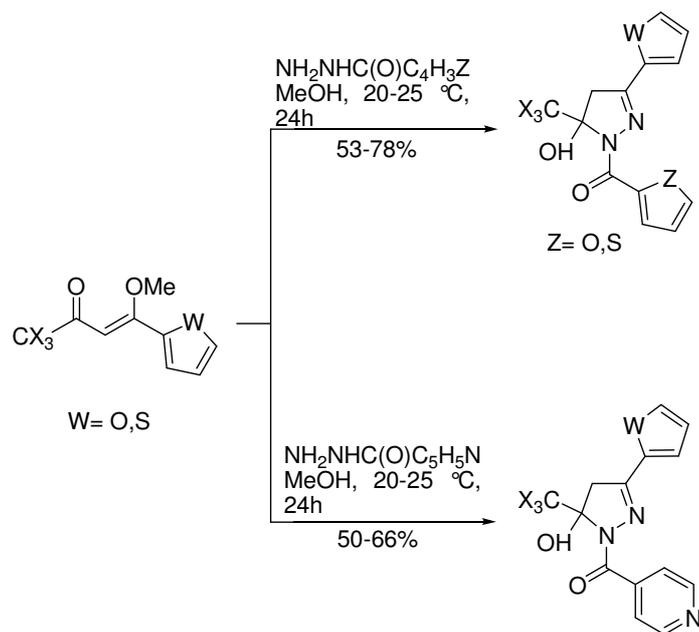
Em 2005, Bonacorso e col.<sup>26a</sup> sintetizaram uma série de pirazóis através da ciclocondensação de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas com 2-tenoilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina em metanol a temperatura ambiente ou 60-65 °C. O tempo reacional variou de 16 a 48 horas. Com isso, dezoito 2-pirazolinas trifluormetiladas foram obtidas com rendimentos variando entre 53 e 91%. Os produtos foram recristalizados em metanol ou acetona. As 2-pirazolinas foram submetidas a condições de desidratação para obtenção do pirazol utilizando clorofórmio e pentóxido de fósforo a 65 °C por 24 horas. A reação de eliminação não ocorreu para o isonicotinoil-pirazol, entretanto a desidratação de tenoil- e furoilpirazóis levou a uma mistura de dois isômeros (Esquema 36).

### Esquema 36:



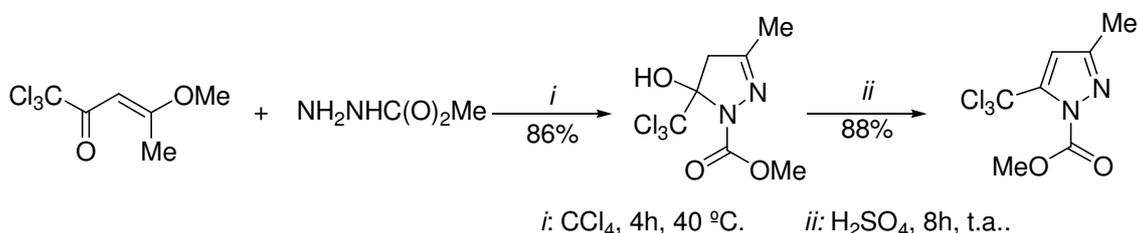
R: Me, Et;  $\text{R}^1$ : H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4- $\text{NO}_2$ Ph;  $\text{R}^2$ : H, Me

Também em 2005, Bonacorso e col.<sup>26b</sup> obtiveram uma série de 2-pirazolinas através da reação de de 1,1,1-trialometil-4-metoxi-4-(2-furil) e 4-(2-tienil)-3-buten-2-ona com 2-tenoilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina. As reações foram realizadas em metanol por 24 horas a temperatura ambiente. Após filtração os produtos foram recristalizados em metanol ou acetona, os rendimentos variaram de 50 a 78% (Esquema 37).

**Esquema 37:**

Em 2005, na dissertação de Moura<sup>62</sup>, promoveu-se à síntese de vários pirazóis triclорометилados utilizando 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona reagindo com vários dinucleofilos, utilizou-se à técnica de cálculos de orbitais moleculares para prever a estabilidade termodinâmica de molécula, para predizer o isômero mais propenso a ser formado.

Moura sintetizou o 3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol em 86%. Utilizando ácido sulfúrico por 8h a temperatura ambiente obteve-se o 3-metil-5-triclorometil-1*H*-pirazol-1-carboximetil em 88% de rendimento (Esquema 38).

**Esquema 38:**

<sup>62</sup> Sidnei Moura e Silva, dissertação de mestrado, UFSM, 2005, resultados não publicados.

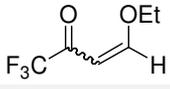
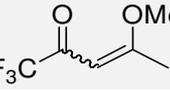
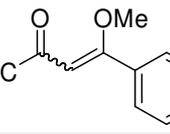
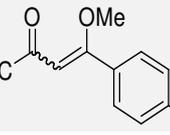
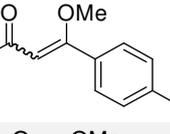
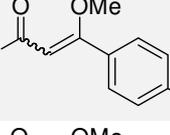
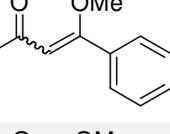
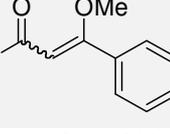
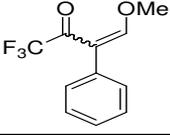
#### **4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS**

Neste capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos obtidos durante a execução desta tese. Em um segundo momento será discutido em cada etapa os tópicos relativos à otimização das condições reacionais, purificação e identificação dos compostos. Os resultados serão apresentados na forma de esquemas e tabelas.

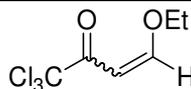
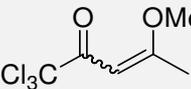
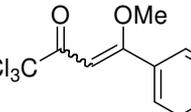
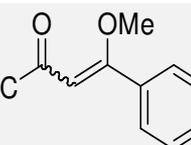
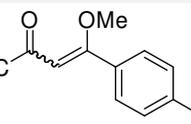
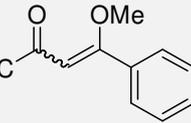
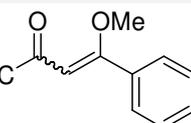
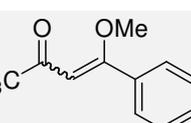
#### 4.1 NOMENCLATURA DAS $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS E DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.

A nomenclatura dos compostos foi designada segundo critérios da IUPAC.

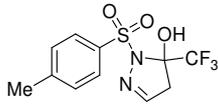
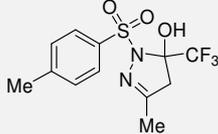
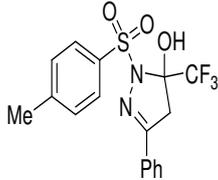
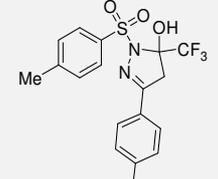
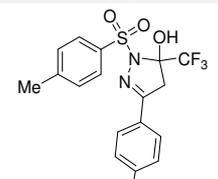
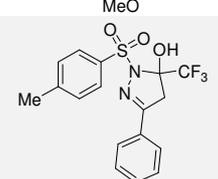
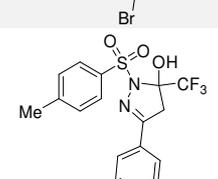
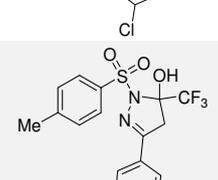
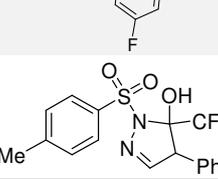
**Tabela 1** Nomenclatura das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1a-i**)

Composto	Nomenclatura
	<b>1a</b> 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1b</b> 4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
	<b>1c</b> 4-metoxi-4-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1d</b> 4-metoxi-4-(4-metilfenil)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1e</b> 4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1f</b> 4-metoxi-4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1g</b> 4-metoxi-4-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1h</b> 4-metoxi-4-(4-fluorfenil)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	<b>1i</b> 4-metoxi-3-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

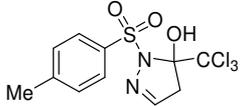
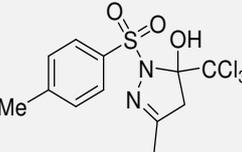
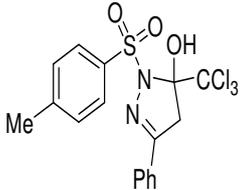
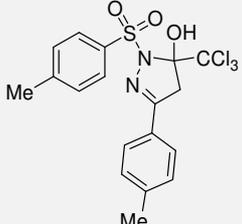
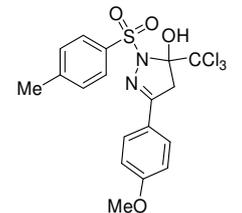
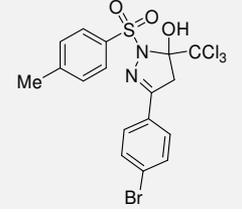
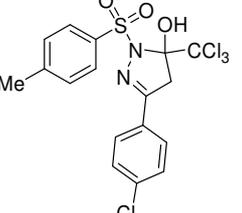
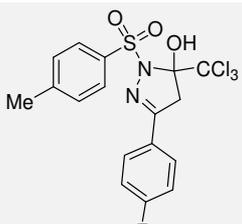
**Tabela 2** Nomenclatura das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas (**2a-h**)

Compostos	Nomeclatura
	<b>2a</b> 4-etoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2b</b> 4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
	<b>2c</b> 4-metoxi-4-fenil-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2d</b> 4-metoxi-4-(4-metilfenil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2e</b> 4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2f</b> 4-metoxi-4-(4-bromofenil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2g</b> 4-metoxi-4-(4-clorofenil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
	<b>2h</b> 4-metoxi-4-(4-fluorfenil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona

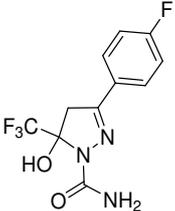
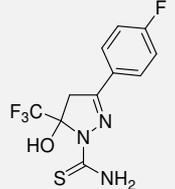
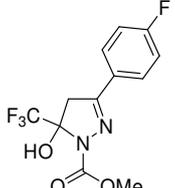
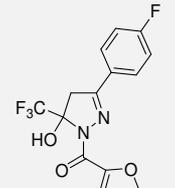
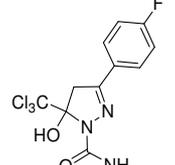
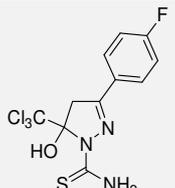
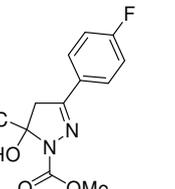
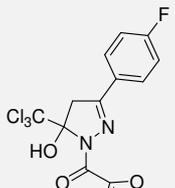
**Tabela 3** Nomenclatura dos 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a-h**) e do 4-aryl-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3i**)

Composto	Nomenclatura
	<b>3a</b> 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3b</b> 3-metil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3c</b> 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3d</b> 3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3e</b> 3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3f</b> 3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3g</b> 3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3h</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>3i</b> 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol

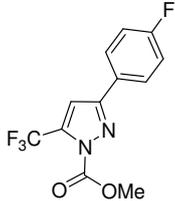
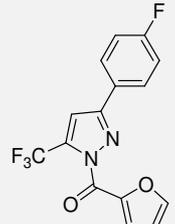
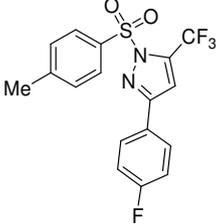
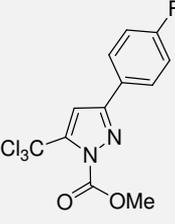
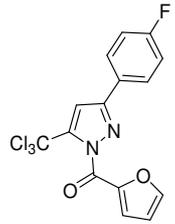
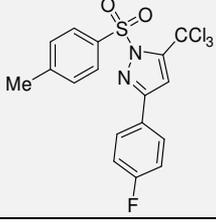
**Tabela 4.** Nomenclatura dos 3-alkil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4a-h**)

Composto	Nomenclatura
 <b>4a</b>	5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4b</b>	3-metil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4c</b>	3-feniil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4d</b>	3-(4-metilfenil)- 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4e</b>	3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4f</b>	3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4g</b>	3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
 <b>4h</b>	3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol

**Tabela 5.** Nomenclatura dos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-substituídos (5-12)

Composto	Nomenclatura
	<b>5</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
	<b>6</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxiamida
	<b>7</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de metila
	<b>8</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
	<b>9</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
	<b>10</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxiamida
	<b>11</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de metila
	<b>12</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)-pirazol

**Tabela 6.** Nomenclatura dos 3-(4-fluorfenil)-5-trialometil-1*H*-pirazol-1-il-substituídos (**15-22**)

Composto	Nomenclatura
	<b>15</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-il-metilcarboxilato
	<b>16</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
	<b>17</b> 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
	<b>20</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-pirazol-il-metilcarboxilato
	<b>21</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
	<b>22</b> 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol

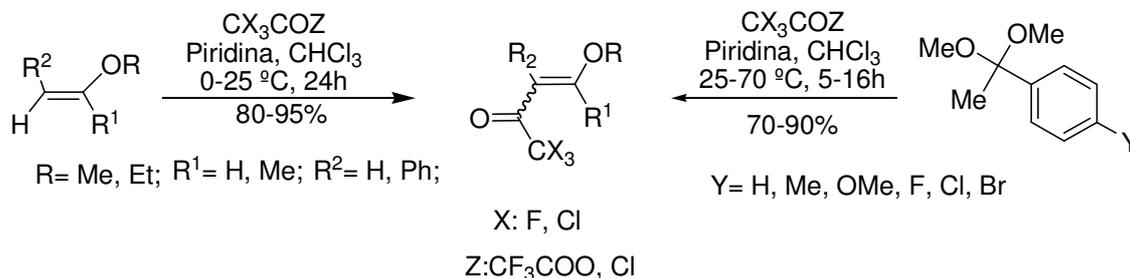
Obs.: Os compostos **13**, **14**, **18** e **19** não foram obtidos.

## 4.2 SÍNTESE DE $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS.

A síntese dos compostos (**1a-i** e **2a-h**) está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do nosso grupo de pesquisa<sup>32,33,34,35, 38,39,40</sup>.

A uma solução de acetal e piridina em clorofórmio, em banho de gelo e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila. A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C para os derivados do acetal da acetofenona, e 24 horas a temperatura ambiente para os enoléteres. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos purificados através de destilação à pressão reduzida (**1a-i**, **2a**, **b**) ou recristalização em metanol (**2c-h**). A literatura cita rendimentos na faixa de 80 a 94%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (Esquema 38).

**Esquema 38:**



Infelizmente, a acilação com cloreto de tricloroacetila do 1-metoxi-estireno para a obtenção do composto 4-metoxi-3-fenil-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (**2i**), não foi possível. A acilação foi realizada utilizando a técnica para acilação de enoléter, posteriormente aplicou-se a condição usada para acilação de acetais. Em ambas as tentativas não foi possível isolar o produto da acilação, houve escurecimento da reação, formação de uma mistura complexa de produtos, não sendo possível sua identificação por técnicas habituais de RMN ou CG/MS.

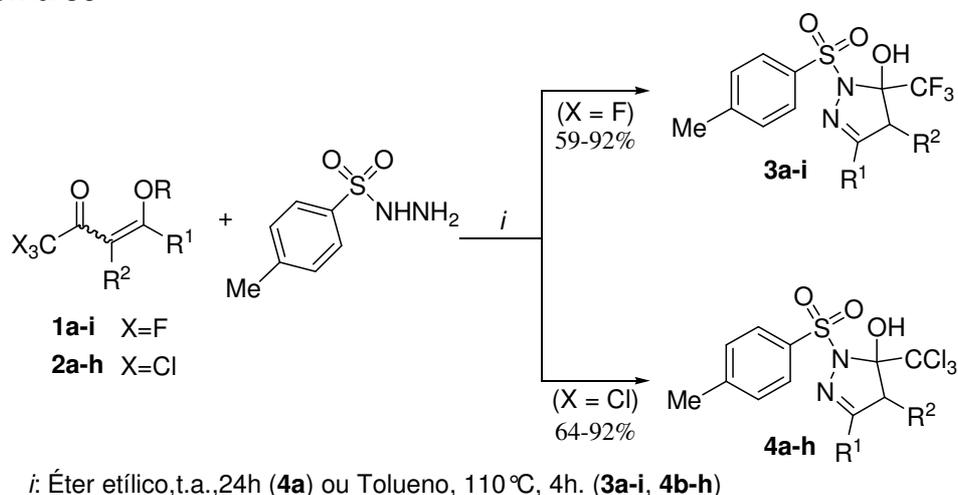
### 4.3 REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE β-ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS COM TOSIL HIDRAZINA.

Neste tópico será relatada a síntese regioespecífica e em um número pequeno de passos reacionais para a obtenção de uma nova série de 3(4)-alquil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a-i**) e 3-alquil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4a-h**) através da reação de 4-alcoxi-4-alquil(aril)-1,1,1-trifluor(tricloro)-3-buten-2-onas (**1** e **2a-i**) com tosil hidrazina.

A estratégia sintética deste trabalho está apresentada, com as condições reacionais, no Esquema 39. Os rendimentos das reações e propriedades físicas estão apresentados na parte experimental (tabelas 7 e 8).

O Esquema 39 apresenta as reações de ciclocondensação de β-alcoxivinil trialometil cetonas com tosilhidrazina e as condições já otimizadas para síntese dos compostos (**3 – 4**), posteriormente serão discutidos cada caso separadamente.

**Esquema 39:**



1, 2	a	b	c	d	e	f	g	h	i
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	4-OCH <sub>3</sub> Ph	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph
3, 4	a	b	c	d	e	f	g	h	i
<b>R<sup>1</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	4-OCH <sub>3</sub> Ph	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph

Inicialmente serão descritas as reações envolvendo tosilhidrazina com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e posteriormente com outras hidrazinas substituídas e suas desidratações.

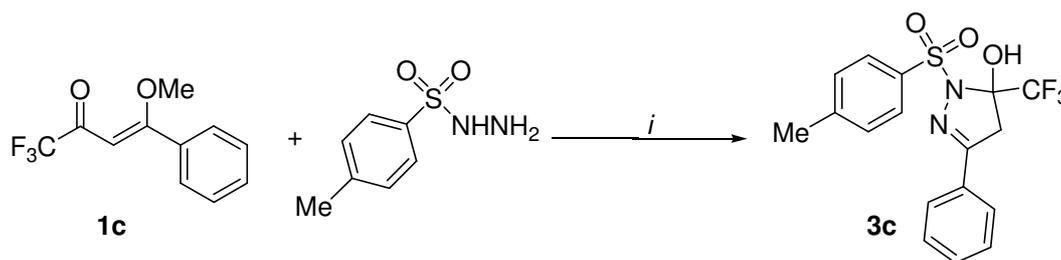
Utilizando o composto 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**1a**), também foi possível realizar a reação em refluxo de tolueno por 4 horas, porém para o 4-etoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (**2a**), a reação obteve um rendimento melhor quando realizada em éter etílico a temperatura ambiente por 24 horas. Quando realizada em refluxo de tolueno por 4 horas a reação apresentou um rendimento baixo, escurecimento e formação de uma mistura complexa de produtos não identificável por RMN.

#### 4.3.1 SÍNTESE DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-TRIFLUORMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-TOSILPIRAZOL (**3a-i**)

A otimização de síntese dos pirazóis (**3a-1**) iniciou envolvendo a reação de 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**1c**) e tosil hidrazina, na proporção de 1:1, em etanol sob agitação magnética a temperatura de refluxo por 4 horas. Este procedimento levou ao isolamento do composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3c**) com rendimento de 59%.

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, utilizando-se os mesmos reagentes e proporções, o tempo permaneceu de 4 horas, no entanto o solvente foi substituído por tolueno. Nessa nova condição o 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3c**) foi isolado com 79% de rendimento. Atingida a faixa de 80% de rendimento para o composto (**3c**), optou-se por empregar esta metodologia (condições), para a obtenção dos compostos (**3a-i**), sendo estes,recristalizados em etanol e com rendimentos variando de 58 a 92%.

De acordo com dados da literatura para pirazóis estruturalmente similares, o isolamento dos compostos (**3a-i**) foi possível devido à presença de um forte efeito elétron-atraente do grupo trifluormetil e do grupamento tosila no anel pirazolínico (Esquema 40).

**Esquema 40:**

*i*:Tolueno, refluxo, 4h, (79%) ou Etanol, refluxo, 4h, (59%)

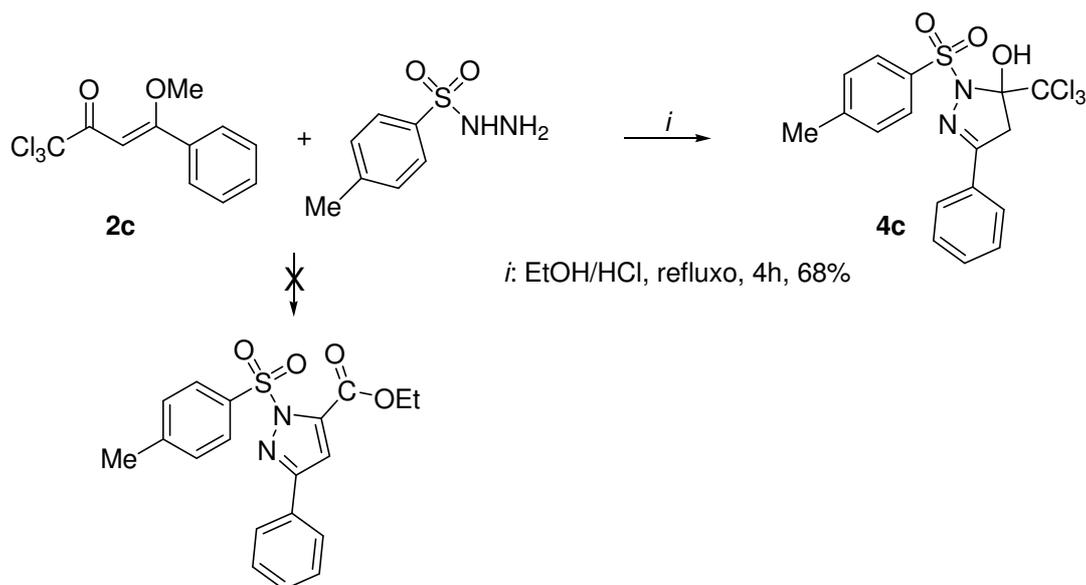
#### 4.3.2. SÍNTESE DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-TRICLOROMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-TOSILPIRAZOL (4a-h)

A otimização da síntese de pirazóis (**4a-h**) baseou-se no procedimento desenvolvido para os compostos (**3a-i**). Assim, empregou-se a mesma metodologia desenvolvida para os compostos trifluorometilados (**3a-i**) na obtenção dos compostos triclorometilados (**4a-h**), com exceção feita ao composto (**4a**).

A reação do 4-etoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (**2a**) com tosil hidrazina apresentou um melhor rendimento (72%) quando realizada em éter etílico à temperatura ambiente por 24 horas. Ao refluxar por 4 horas a mistura de (**2a**) e tosil hidrazina em tolueno, o rendimento da reação foi de somente 40% com a formação de uma mistura complexa de compostos.

Procurando estender nos estudos com relação aos pirazóis triclorometil substituídos (**4a-h**), realizou-se a tentativa de derivatização do grupo  $\text{CCl}_3$ , utilizando-se a técnica desenvolvida por Martins e colaboradores<sup>25</sup> onde se utiliza etanol em meio ácido para a formação do pirazol e simultânea transformação do grupamento triclorometil em carboxi etil. Porém, o produto isolado foi o composto (**4c**) com 68% de rendimento, e não o produto esperado 5-carboxietil-1-tosilpirazol (Esquema 41).

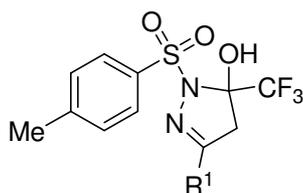
## Esquema 41:



Além das exceções feitas às condições reacionais para síntese de **(4a)** com relação ao análogo trifluormetilado (**3a**), uma segunda questão também foi encontrada somente para derivados triclorometil substituídos. Ao contrário dos resultados positivos obtidos para a acilação de 1-metoxi-estireno com anidrido trifluoracético e que conduziram à síntese da vinilcetona (**1i**), seguindo as metodologias desenvolvidas e largamente empregadas pelo NUQUIMHE, não se conseguiu a acilação do 1-metoxi-estireno com cloreto de tricloro acetila, assim impossibilitando a obtenção do precursor (**2i**) para a síntese do composto **4i**. As tentativas de acilação levaram a obtenção de um óleo escuro, o qual não foi possível caracterizá-lo ou purificá-lo por destilação a pressão reduzida ou por cromatografia preparativa.

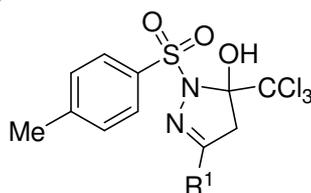
#### 4.3.3. PURIFICAÇÃO DOS TOSIL PIRAZÓIS (**3a-i** e **4a-h**)

Os compostos (**3a-i** e **4a-h**) foram isolados do meio reacional sob forma de sólidos ou óleos com baixo grau de impureza e assim submetidos a processo de recristalização usando etanol como solvente.

**Tabela 7.** Propriedades Físicas dos 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a-h**).

Nº.	R <sup>1</sup>	Rend.(%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	A.E. (%)		
					Teórico	Experimental	
					C	H	N
<b>3a</b>	H	64	86-88	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	42,86	3,60	9,09
				308,28	43,28	3,50	8,98
<b>3b</b>	Me	66	116-118	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	44,72	4,07	8,69
				322,30	44,99	3,89	8,61
<b>3c</b>	Ph	92	153-155	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	53,12	3,93	7,29
				384,37	53,35	3,71	7,51
<b>3d</b>	4-MePh	83	134-136	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	54,27	4,30	7,03
				398,40	54,31	4,24	7,14
<b>3e</b>	4-MeOPh	61	144-146	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	52,17	4,13	6,76
				414,40	51,93	3,89	6,58
<b>3f</b>	4-BrPh	78	162-164	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	44,07	3,05	6,05
				463,26	44,29	3,13	6,42
<b>3g</b>	4-ClPh	68	165-167	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	48,75	3,37	6,69
				418,82	48,75	3,35	6,77
<b>3h</b>	4-FPh	85	145-147	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	50,75	3,51	6,96
				402,36	50,67	3,75	6,95

[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Ponto de fusão não corrigido.

**Tabela 8.** Propriedades Físicas dos 3-alkil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4a-h**).

Nº.	R <sup>1</sup>	Rend.(%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	A.E. (%)		
					Teórico	Experimental	
					C	H	N
<b>4a</b>	H	72	133-135	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	36,94	3,10	7,83
				357,64	36,73	3,08	7,74
<b>4b</b>	Me	70	153-155	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	38,78	3,53	7,54
				371,67	38,73	3,37	7,69
<b>4c</b>	Ph	81	147-149	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	47,08	3,49	6,46
				433,74	47,05	3,45	6,41
<b>4d</b>	4-MePh	92	184-186	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	48,28	3,83	6,26
				447,76	48,43	3,74	6,34
<b>4e</b>	4-MeOPh	66	164-168	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	46,62	3,69	6,04
				463,76	46,84	3,87	5,96
<b>4f</b>	4-BrPh	86	199-201	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	39,83	2,75	5,46
				512,63	40,05	2,74	5,48
<b>4g</b>	4-ClPh	64	198-200	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	43,61	3,01	5,98
				468,18	43,82	2,90	6,19
<b>4h</b>	4-FPh	73	155-157	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	45,20	3,12	6,20
				451,73	45,09	3,13	6,13

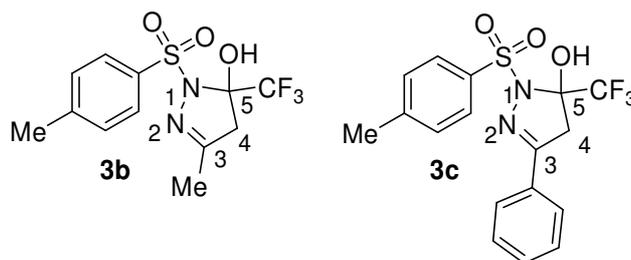
[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Ponto de fusão não corrigido.

#### 4.3.4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS (3a-i e 4a-h)

##### 4.3.4.1 RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

A identificação dos compostos foi realizada levando-se em consideração os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e difração de raios-X e dados da literatura<sup>26</sup>.

A atribuição de sinais para os compostos (**3a-b** e **4a-b**), foi baseada nos dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto (**3b**). Para as pirazolininas que possuem substituintes aromáticos na posição 3 do anel (**3c-i**, **4c-h**), a atribuição foi baseada no composto **3c**.



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3b**, registrado em  $\text{DMSO-}d_6$ , apresenta um sinal alongado em 8,10 ppm referente ao hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5; dubletes em 7,78 ppm e 7,38 ppm com  $^3J = 8,0$  Hz relativos aos hidrogênios aromáticos (p-tol); dois dubletes em 3,37 e 2,96 ppm com  $^2J = 19,0$  Hz relativos aos hidrogênios diastereostópicos ligado ao C-4 do anel pirazolínico; um singleto em 2,38 ppm referente a metila do grupo tosila e um singleto em 1,90 ppm referente a metila ligada ao C-3 do anel pirazolínico.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado par ao composto 3b apresenta um sinal em 154,9 ppm referente a C-3; sinais em 143,9; 135,9; 129,0 e 128,4 ppm relativos aos carbonos aromáticos do substituinte tosila; em 123,0 ppm com  $J_{\text{CF}} = 123,0$  Hz apresenta-se um quarteto característico do grupo  $\text{CF}_3$ ; em 93,1 ppm com  $^2J_{\text{CF}} = 33,0$  Hz outro quarteto referente ao C-5; em 47,9 ppm um sinal relativo ao C-4; em 20,8 ppm e 15,0 ppm sinais característicos das metilas pertencentes ao substituinte tosila e ao C-3 da pirazolina, respectivamente.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (**3c**), registrado em  $\text{DMSO-}d_6$ , apresenta um singleto em 8,34 ppm referente ao hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5 do anel pirazolínico, um dublete em 7,90 ppm com  $J = 8,2$  Hz referente a dois hidrogênios fenílicos (p-tol); em 7,72 ppm um tripleto referente a dois hidrogênios e 7,47 ppm um singleto referente a três hidrogênios da fenila ligada na posição 3 do anel pirazolínico; em 7,41 ppm um dublete referente a dois hidrogênios da fenila pertencente ao grupo sulfona; em 3,87 ppm um dublete com  $J = 18,8$  Hz de um hidrogênio H4, e outro dublete em 3,50 ppm, com  $J = 18,8$  Hz do outro hidrogênio H4 do anel pirazolínico. A metila ligada à enila do grupo sulfona apresenta um singleto com deslocamento em 2,36 ppm

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (**3c**) apresenta um sinal em 151,40 ppm referente ao C-3, na seqüência oito sinais: 143,9; 135,7; 130,6;

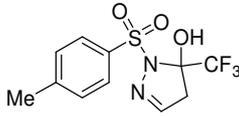
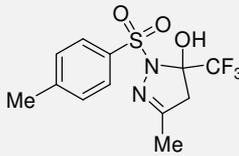
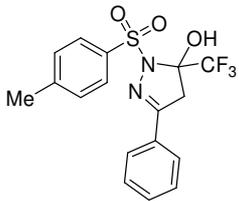
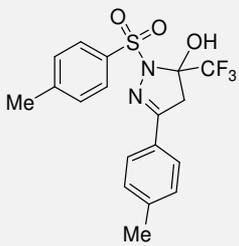
129,0; 128,7; 128,5 e 126,5 ppm, pertencente aos carbonos fenílicos; em 122,7 ppm com  $J_{CF} = 283,0$  Hz apresenta-se um quarteto característico do grupo  $CF_3$ ; em 93,9 ppm com  ${}^2J_{CF} = 33,0$  Hz outro quarteto referente ao C-5; em 44,4 ppm um sinal relativo ao C-4; em 20,8 ppm sinal característico da metila pertencente ao substituinte tosil.

Para os compostos (**3e** e **4e**), os grupos 4-metoxifenil ligados na posição 3 do anel pirazolínico, apresentam um singleto referente à metoxila em 3,79 ppm e o sinal desta metoxila está entre os dois dubletes dos hidrogênios H4, que apresentam deslocamento em 3,81 e 3,40 ppm.

Para os compostos (**3h** e **4h**), os espectros de carbono 13 apresentam os sinais da fenila desdobrados com  $J_{CF}$  característicos devido a influência do flúor ligado ao anel aromático. Através do valor da constante de acoplamento é possível identificar o carbono ligado diretamente ao flúor, como também os outros carbonos pertencentes ao anel. As tabelas 9 e 10 mostram as atribuições feitas para  ${}^1H$  e  ${}^{13}C$  dos compostos (**3a-i** e **4a-h**).

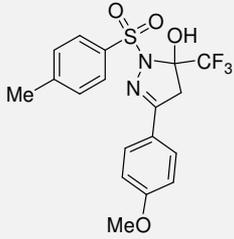
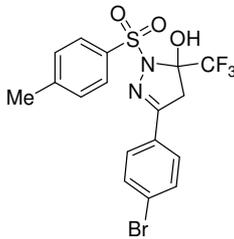
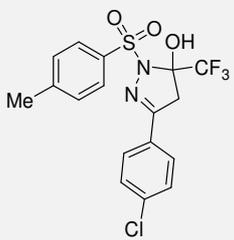
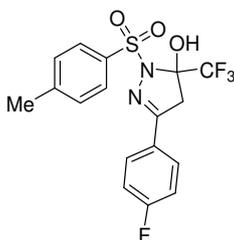
As variações no deslocamento de RMN de  ${}^1H$  e  ${}^{13}C$  encontrados para os demais compostos das séries (**3** e **4**), foram atribuídas levando em consideração o efeito dos substituintes.

**Tabela 9.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a-i**).

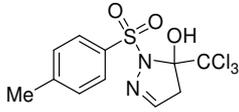
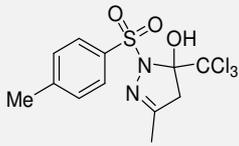
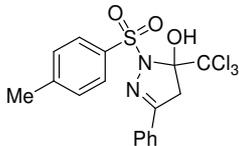
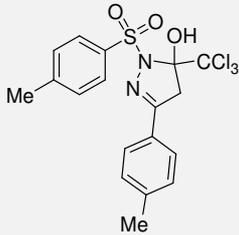
Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, δ, <i>J</i> <sub>HH</sub> (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, δ, <i>J</i> <sub>CF</sub> (Hz)
 <p><b>3a</b></p>	<sup>1</sup> H: 7,80 (d, 2H, <i>J</i> = 8,1, Ts); 7,39 (d, 2H, <i>J</i> = 8,1, Ts); 7,26 (t, 1H, H3); 3,38 (d, 1H, <i>J</i> = 19,2, H <sub>4a</sub> ); 3,07 (d, 1H, <i>J</i> = 19,2, H <sub>4b</sub> ); 2,89 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 146,5 (C3); 143,9; 135,7; 129,1; 128,5 (Ar); 122,8 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> <sub>CF</sub> = 283); 91,8 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 46,0 (C4); 20,9 (MeTs).
 <p><b>3b</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,10 (br, 1H, OH); 7,78 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0, Ts); 7,38 (d, 2H, <i>J</i> = 8,01, Ts); 3,37 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H <sub>4a</sub> ); 2,96 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H <sub>4b</sub> ); 2,38 (s, 3H, MeTs); 1,90 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 154,9 (C3); 143,6; 135,9; 129,0; 128,4 (Ar); 123,0 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> <sub>CF</sub> = 283); 93,1 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 47,9 (C4); 20,8 (MeTs); 15,0 (Me).
 <p><b>3c</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,34 (s, 1H, OH); 7,90 (d, 2H, <i>J</i> = 8,2, Ts); 7,72 (t, 2H, Ph); 7,47 (s, 3H, Ph); 7,41 (d, 2H, <i>J</i> = 8,2, Ts); 3,87 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H <sub>4a</sub> ); 3,50 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H <sub>4b</sub> ); 2,36 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 153,2 (C3); 143,9; 135,7; 130,6; 129,8, 129,0; 128,7; 128,5; 126,5 (Ar); 122,7 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> <sub>CF</sub> = 283); 93,9 (q, <i>J</i> = 33, C5); 44,4 (C4); 20,8 (MeTs).
 <p><b>3d</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,28 (br, 1H, OH); 7,85 (d, 2H, <i>J</i> = 7,9, Ts); 7,59 (d, 2H, <i>J</i> = 7,9, Ph); 7,39 (d, 2H, <i>J</i> = 7,9, Ts); 7,26 (d, 2H, <i>J</i> = 7,9, Ph); 3,82 (d, 1H, <i>J</i> = 18,5, H <sub>4a</sub> ); 3,47 (d, 1H, <i>J</i> = 18,5, H <sub>4b</sub> ); 2,36 (s, 3H, MeTs); 2,33 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 153,1 (C3); 143,8; 140,6; 135,6; 129,2; 129,0; 128,5; 127,0; 126,5 (Ar); 122,6 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> <sub>CF</sub> = 283); 93,7 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 44,4 (C4); 20,9 (MePh); 20,8 (MeTs).

<sup>[a]</sup> Amostras realizadas em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

**Tabela 9.** Dados Espectroscópicos para os 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a-i**). Continuação.

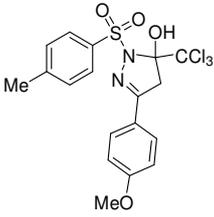
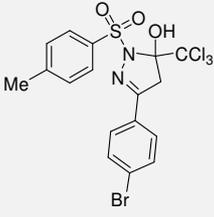
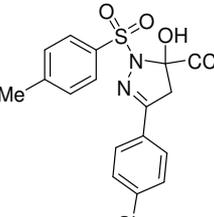
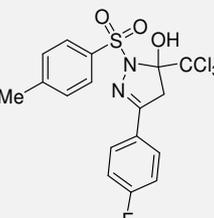
N <sup>o</sup> .	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
 <p><b>3e</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,26 (br, 1H, OH); 7,86 (d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ts); 7,65 (d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ph); 7,39(d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ts); 6,99 (d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ph); 3,81 (d, 1H, <math>J = 18,5</math>, H<sub>4a</sub>); 3,79 (s, 3H, OMe); 3,41 (d, 1H, <math>J = 18,5</math>, H<sub>4b</sub>); 2,36 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 161,3 (Ar); 153,1 (C3) 144,0; 135,7; 129,2; 128,7; 128,4 (Ar); 125,6 (q, CF<sub>3</sub>, <math>J_{CF} = 283</math>); 114,3 (Ar); 93,8 (q, <math>^2J = 33</math>, C5); 55,4 (OMe); 44,6 (C4); 21,1 (MeTs).</p>
 <p><b>3f</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,35 (br, 1H, OH); 7,85 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,66 (s, 4H, Ph); 7,4(d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 3,87 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4a</sub>); 3,45 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4b</sub>); 2,36 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 152,5 (C3); 144,0; 135,6; 131,8; 129,2; 129,0; 128,5; 128,0; 124,2 (Ar); 122,6 (q, CF<sub>3</sub>, <math>J_{CF} = 283</math>); 94,1 (q, <math>^2J = 33</math>, C5); 44,3 (C4); 20,9 (MeTs).</p>
 <p><b>3g</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,36 (br, 1H, OH); 7,86 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,72 (d, 2H, Ph); 7,53 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,40 (d, 2H, Ph); 3,87 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4a</sub>); 3,46 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4b</sub>); 2,36 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 152,5 (C3) 144,1; 135,6; 135,4; 129,2; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4 (Ar); 122,7 (q, CF<sub>3</sub>, <math>J_{CF} = 283</math>); 94,2 (q, <math>^2J = 33</math>, C5); 44,4 (C4); 21,0 (MeTs).</p>
 <p><b>3h</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,26 (br, 1H, OH); 7,83 (d, 2H, <math>J = 8,0</math>, Ts); 7,73 (m, 2H, Ph); 7,37 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,27 (t, 2H, Ph); 3,83 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4a</sub>); 3,42 (d, 1H, <math>J = 18,8</math>, H<sub>4b</sub>); 2,34 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 163,5 (d, <math>J_{CF} = 247</math>, 8, 4-FPh); 152,5 (C3) 144,1; 135,6; 129,2 (Ar); 129,1 (d, <math>^3J_{CF} = 8,7</math>, 4-FPh); 128,6 (Ar); 126,4 (d, <math>^4J_{CF} = 3,1</math>, 4-FPh); 122,7 (q, CF<sub>3</sub>, <math>J_{CF} = 283,8</math>); 115,9 (d, <math>^2J_{CF} = 22,1</math>, 4-FPh); 94,1 (q, <math>^2J = 33,1</math>, C5); 44,6 (C4); 21,0 (MeTs).</p>

**Tabela 10.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-alkil(aril)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4a-h**).

N <sup>o</sup> .	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
 <p><b>4a</b></p>	<sup>1</sup> H: 7,81 (d, 2H, $J = 8,3$ , Ts); 7,38 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 5,74 (s, H <sub>3</sub> ); 3,52 (d, 1H, $J = 20,3$ , H <sub>4a</sub> ); 3,04 (d, 1H, $J = 20,0$ , H <sub>4b</sub> ); 2,42 (s, 3H, MeTs). <sup>13</sup> C: 145,7; 136,1 (C3); 130,2; 129,4; 118,2 (Ar); 104,4 (CCl <sub>3</sub> ); 103,2 (C5); 50,8 (C4); 21,5 (Me).
 <p><b>4b</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,32 (br, 1H, OH); 7,75 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 7,38 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 3,47 (d, 1H, $J = 19,5$ , H <sub>4a</sub> ); 3,13 2,39 (s, 3H, MeTs); 1,89 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 159,0 (C3); 144,5; 134,8; 129,3; 128,5 (Ar); 103,5 (CCl <sub>3</sub> ); 102,1 (C5); 49,8 (C4); 21,5 (MeTs); 15,6 (Me).
 <p><b>4c</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,58 (br, 1H, OH); 7,84 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 7,71 (d, 2H, $J = 7,7$ , Ph); 7,45 (d, 2H, $J = 7,7$ , Ph); 7,37 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 3,98 (d, 1H, $J = 19,3$ , H <sub>4a</sub> ); 3,55 (d, 1H, $J = 19,3$ , H <sub>4b</sub> ); 2,35 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 155,2 (C3); 143,6; 135,6; 130,8; 129,6, 129,0; 128,7; 128,4; 126,5 (Ar); 103,8 (CCl <sub>3</sub> ); 103,2 (C5); 46,7 (C4); 20,9 (MeTs).
 <p><b>4d</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,53 (br, 1H, OH); 7,85 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ts); 7,6 (d, 2H, $J = 8,2$ , Ph); 7,35(d, 2H, $J = 7,9$ , Ts); 7,24 (d, 2H, $J = 7,9$ , Ph); 3,94 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4a</sub> ); 3,50 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4b</sub> ); 2,32 (s, 3H, Me); 2,31 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 155,2 (C3); 143,6; 140,8; 135,6; 129,3; 129,0; 128,4; 127,0; 126,5 (Ar); 103,9 (CCl <sub>3</sub> ); 103,0 (C5); 46,7 (C4); 20,9 (MeTs); 20,8 (Me).

<sup>[a]</sup> Amostras realizadas em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

**Tabela 10.** Dados Espectroscópicos para os 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4a-h**). Continuação

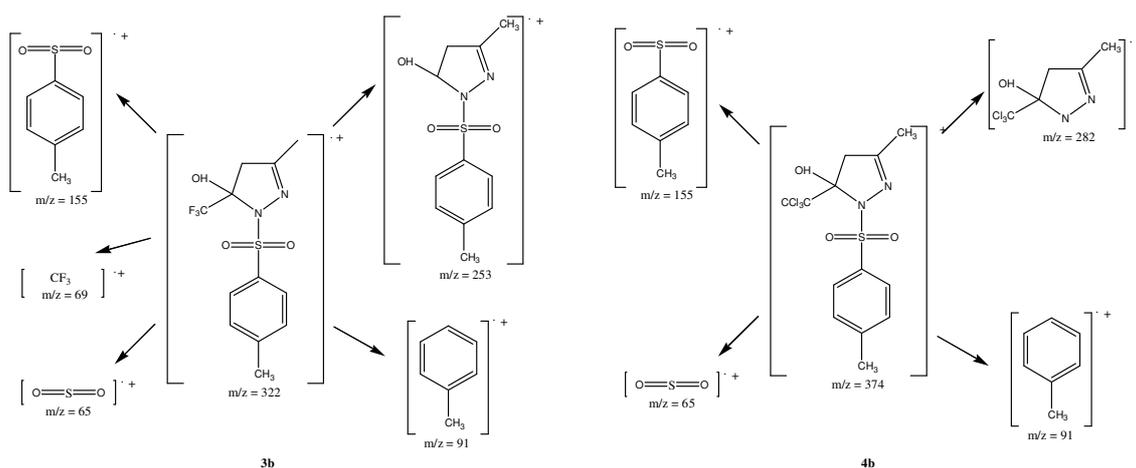
N <sup>o</sup> .	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
 <p><b>4e</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,48 (br, 1H, OH); 7,82 (d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ts); 7,65 (d, 2H, <math>J = 8,7</math>, Ph); 7,36 (d, 2H, <math>J = 7,9</math>, Ts); 6,99 (d, 2H, <math>J = 8,7</math>, Ph); 3,93 (d, 1H, <math>J = 19,3</math>, H<sub>4a</sub>); 2,79 (s, 3H, OMe); 3,47 (d, 1H, <math>J = 19,3</math>, H<sub>4b</sub>); 2,35 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 161,39 (Ar); 155,3 (C3); 143,7; 135,6; 129,1; 128,6; 128,4; 122,2; 114,3 (Ar); 104,0 (CCl<sub>3</sub>); 103,0 (C5); 55,4 (OMe); 46,8 (C4); 21,0 (Me).</p>
 <p><b>4f</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,59 (br, 1H, OH); 7,82 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,66 (s, 4H, Ph); 7,37 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 3,99 (d, 1H, <math>J = 19,5</math>, H<sub>4a</sub>); 3,53 (d, 1H, <math>J = 19,5</math>, H<sub>4b</sub>); 2,36 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 154,5 (C3); 143,9; 135,5; 132,1; 131,9; 129,2; 128,9; 128,6; 128,6; 128,5; 124,5 (Ar); 103,8 (CCl<sub>3</sub>); 103,5 (C5); 46,6 (C4); 21,0 (Me).</p>
 <p><b>4g</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,60 (br, 1H, OH); 7,83 (d, 2H, <math>J = 8,1</math>, Ts); 7,73 (d, 2H, <math>J = 8,4</math>, Ph-Cl); 7,50 (d, 2H, <math>J = 8,4</math>, Ph-Cl); 7,36 (d, 2H, <math>J = 8,1</math>, Ts); 3,98 (d, 1H, <math>J = 19,5</math>, H<sub>4a</sub>); 3,55 (d, 1H, <math>J = 19,5</math>, H<sub>4b</sub>); 2,34 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 154,3 (C3); 143,7; 135,5; 132,7; 129,1; 128,8; 128,5; 128,4; 124,3 (Ar); 103,7 (CCl<sub>3</sub>); 103,4 (C5); 46,5 (C4); 20,9 (Me).</p>
 <p><b>4h</b></p>	<p><sup>1</sup>H: 8,61 (br, 1H, OH); 7,90 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,82 (dd, 2H, <math>J = 5,4</math>, <math>J = 8,0,4</math>-FPh); 7,80 (d, 2H, <math>J = 5,4</math>, Ph-F); 7,39 (d, 2H, <math>J = 8,2</math>, Ts); 7,29 (m, 2H, 4-FPh); 4,03 (d, 1H, <math>J = 19,4</math>, H<sub>4a</sub>); 3,61 (d, 1H, <math>J = 19,4</math>, H<sub>4b</sub>); 2,35 (s, 3H, Me).</p> <p><sup>13</sup>C: 163,7 (d, <math>J_{CF} = 247,8</math>, 4-FPh); 154,4 (C3); 143,7; 135,6; 129,0; 129,0 (d, <math>^3J_{CF} = 8,3</math>, 4-FPh); 128,5 (Ar); 126,2 (d, <math>^4J_{CF} = 3,2</math>, 4-FPh); 115,7 (d, <math>^2J_{CF} = 22</math>, 4-FPh); 103,8 (CCl<sub>3</sub>); 103,3 (C5); 46,8 (C4); 20,9 (Me).</p>

#### 4.3.4.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A fragmentação obtida para as pirazolinil-tolil-sulfonas descritas nesta tese apresentam-se de forma bastante similar tanto para as moléculas trifluorometiladas, quanto para as triclorometiladas substituídas. A seguir apresenta-se a discussão para duas moléculas das séries com o intuito de exemplificar as forma de fragmentação em questão (Figura 1).

O espectro de massas do composto trifluorometil substituído (**3b**) mostra uma série de fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70eV. Os principais fragmentos são,  $m/z$  (%): íon molecular referente a pirazolina 322 (37), 253 (77) referente a pirazolina sem o íon (-CF<sub>3</sub>), 155 (81) o íon molecular referente ao sulfonil tolueno, 91 (100) tem-se o íon molecular referente ao tolueno e 65 (M<sup>+</sup>, 47) refere-se ao SO<sub>2</sub>.

O espectro de massas do composto triclorometil substituído (**4b**) mostra uma série de fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70eV. Os principais fragmentos são,  $m/z$  (%): íon molecular referente a pirazolina 374 (M<sup>++</sup>, 37), 282 (7,7) referente a pirazolina, com a perda do íon sulfonil tolueno, 155 (47) refere-se ao íon molecular sulfonil tolueno, 91 (100) o íon molecular referente ao tolueno e 65 (M<sup>+</sup>, 47) refere-se ao SO<sub>2</sub>.



**Figura 1.** Mecanismo de fragmentação dos compostos (**3b**) e (**4b**)

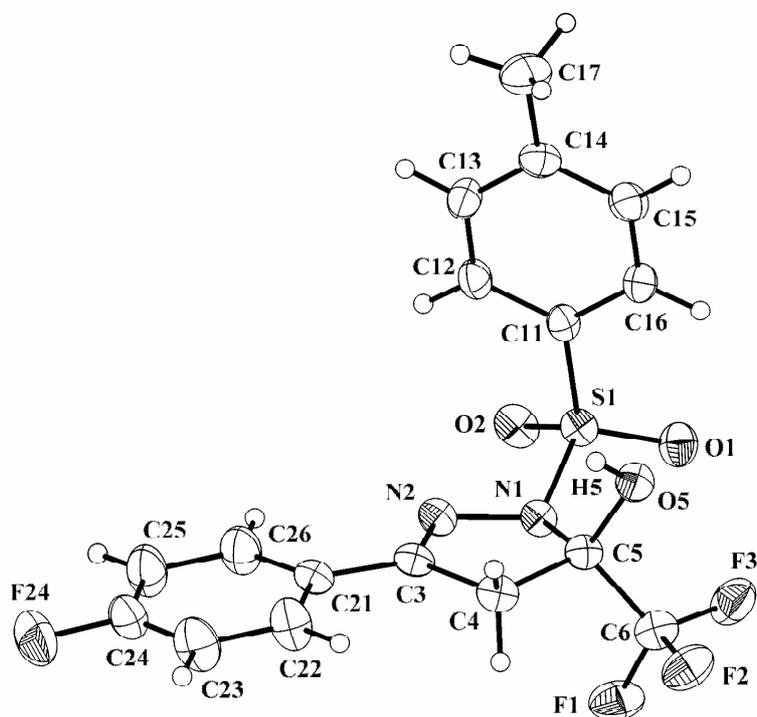
#### 4.3.4.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Além da caracterização das pirazolininas (**3a-i**) e (**4a-h**) por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas e realizou-se também um estudo de difração de Raios-X para uma destas novas moléculas.

Devido aos resultados promissores quanto à atividade antimicrobiana, que se realizaram paralelamente a síntese e evidenciaram a pirazolina (**3h**) com a mais bioativa, optou-se por fazer a determinação estrutural desta molécula também por difração de Raios-X.

A determinação estrutural via difração de raios-X é experimental e realizada com moléculas no estado sólido (monocristal), o que permite observar a influência de interações intra e intermoleculares.

O ORTEP relativo ao composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3h**), é mostrado na **Figura 2**, enquanto que os dados de comprimento de ligação, ângulos de ligação e coordenadas atômicas estão no Anexo I.



**Figura 1.** ORTEP do 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3h**).

O estudo abordando um refinamento maior dos dados, mostrou que no estado sólido existe há possibilidade de ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo o hidrogênio hidroxílico de uma molécula com o oxigênio do grupo sulfona de uma segunda molécula.

Os dados de difração de raios-X revelam também que o composto (**3h**) é formado por 3 unidades cíclicas: uma referente ao anel diidro pirazolínico, outra do anel fenílico *para* substituído com o grupamento flúor e outro anel fenílico *para* substituído com o grupamento metila. Também mostram a presença da sulfonila tetraédrica entre o C11 e N1.

Nas unidades fenílicas, o comprimento médio de ligação C-C é aproximadamente 1.37 Å que é característico para anéis aromáticos. O comprimento de ligações C3-C4 [1.502(5)] e C4-C5 [1.536(5)] indicam a presença de ligação simples que caracterizam inequivocamente o sistema diidro pirazolínico.

#### 4.4 SÍNTESE DE 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-IL SUBSTITUÍDOS (5-12).

Durante a realização dos testes para inibição do crescimento de bactérias e fungos dos compostos tosil pirazolínicos (**3a-i** e **4a-h**) constatou-se que o composto mais ativo foi o (**3h**) (A metodologia envolvida e os resultados dos testes estão no anexo 3). A pirazolina (**3h**) apresenta como substituintes nas posições 3 e 5 grupos 4-flúorfenil e trifluormetil, respectivamente.

Para verificar a eficiência do grupo tosil nos testes realizados, optamos inicialmente por sintetizar 2-pirazolinas com o mesmo substituintes nas posições 3 e 5, mudando apenas na posição 1 da 2-pirazolina. Para a síntese destas pirazolinas usamos como dinucleófilos semicarbazida, tiosemicarbazida, carboximetil hidrazina e 2-furanoil hidrazina, os quais reagiram com a  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1h**) e forneceram as novas 2-pirazolinas (**5-12**).

Posteriormente, também sintetizou-se 2-pirazolinas com o grupamento triclorometil na posição 5 e manteve-se o grupo 4-fluorfenil na posição 3, aumentando a série de 2-pirazolinas N1-substituídas, as quais foram submetidas a reações de desidratação para a obtenção dos respectivos pirazóis

N1-substituídos. A descrição da metodologia empregada na obtenção destes compostos está presente no esquema 42. A metodologia empregada na síntese dos compostos (**5-12**) tomou como base as referências 21, 26 e 59.

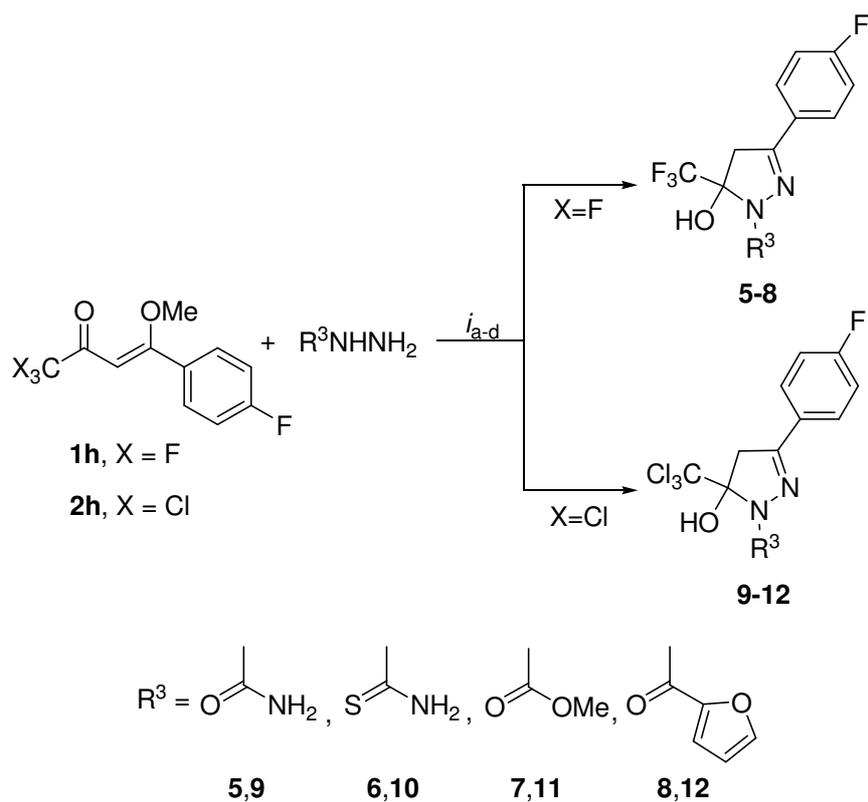
Para obtenção dos compostos (**5** e **9**), partiu-se de semicarbazida e da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1h** ou **2h**) em uma mistura de metanol e água, por um período de 20h a 80-85 °C. Após as 20h adiciona-se água gelada, sendo os sólidos filtrados e recristalizados em metanol.

Para obtenção dos compostos (**6** e **10**), adiciona-se tiosemicarbazida e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1h** ou **2h**) em metanol seco por um período de 24h a uma temperatura de 40-45 °C, após filtração o composto foi recristalizado em metanol.

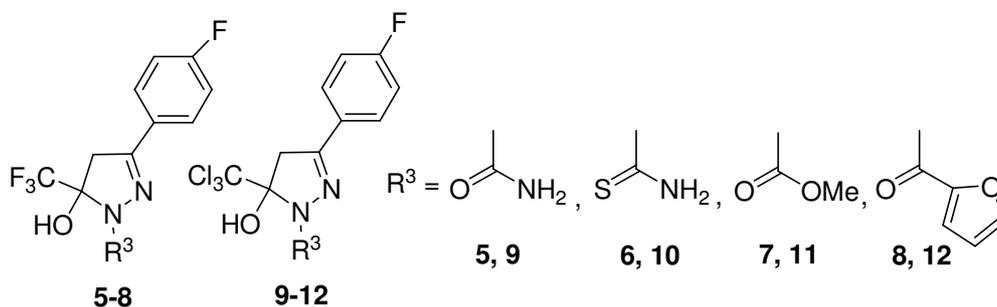
Para obtenção dos compostos (**7** e **11**) adiciona-se carboximetil hidrazina e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1h** ou **2h**) em tolueno e manteve-se a temperatura de refluxo por 4h, seguido por uma recristalização em etanol. Alternativamente, estes compostos também podem ser sintetizados por irradiação de microondas por 6 minutos na potência baixa, sendo purificados por extração com hexano.

Para obtenção dos compostos (**8** e **12**), procede-se a reação da 2-furanoil hidrazina com a  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1h** ou **2h**) em metanol, durante 16h à temperatura de 65 °C. Os produtos depois de isolados são recristalizados em metanol ou acetona.

Esquema 42:



- i:* a) MeOH/H<sub>2</sub>O, semicarbazida, 20h, 80-85 °C, **5**= 81%, **9**= 84%.  
 b) MeOH, tiosemicarbazida, 24h, 40-45 °C, **6**= 73%, **10**= 87%.  
 c) Tolueno, carboximetil hidrazina, 4h, 110 °C, **7**= 69%, **11**= 73%.  
 d) MeOH, 2-furanoil hidrazina, 16h, 65 °C, **8**= 78%, **12**= 86%.

**Tabela 11.** Propriedades Físicas de 3-aryl-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol substituído (**5-8** e **9-12**).

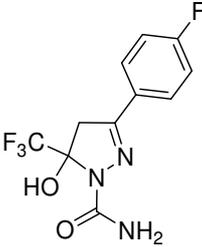
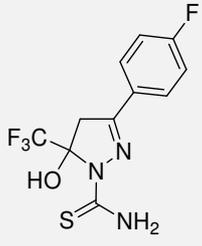
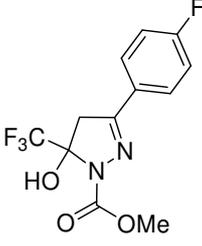
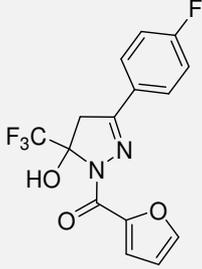
Nº.	Rend. (%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	A.E. (%) Teorico/Experimental		
				C	H	N
<b>5</b>	81	162-164	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	45,37	3,12	14,43
			291,2	45,75	2,74	13,98
<b>6</b>	87	152-154	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> OS	43,00	2,95	13,68
			307,27	43,08	3,05	13,91
<b>7</b>	98	123-125	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	47,07	3,29	9,15
			306,21	47,06	3,18	9,08
<b>8</b>	63	154-156	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	52,64	2,95	8,19
			342,25	52,80	2,99	8,33
<b>9</b>	84	194-196	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	38,79	2,66	12,34
			340,57	38,78	2,37	12,25
<b>10</b>	87	141-143	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>3</sub> OS	37,05	2,54	11,78
			356,63	37,27	2,55	11,98
<b>11</b>	91	138-140	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	40,53	2,83	7,88
			355,58	40,58	2,80	7,87
<b>12</b>	86	147-149	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	46,01	2,57	7,15
			391,61	45,83	2,61	7,01

[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Ponto de fusão não corrigido.

#### 4.4.1. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS (**5-8** e **9-12**)

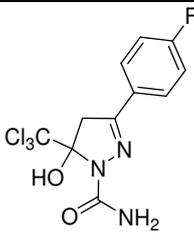
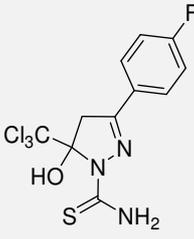
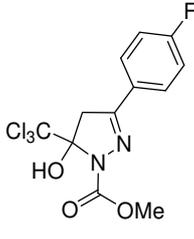
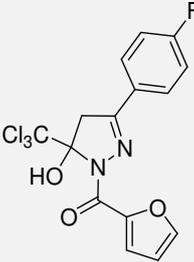
A identificação dos compostos foi realizada levando-se em consideração os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Para atribuição de sinais comparou-se os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com os dados de compostos já publicados em trabalhos anteriores do nosso grupo<sup>21</sup>. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos foram registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>. As Tabelas 12 e 13 apresentam os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para a série (**5-12**).

**Tabela 12.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol substituído (**5-8**).

Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, δ, <i>J</i> <sub>HH</sub> (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, δ, <i>J</i> <sub>CF</sub> (Hz)
 <p><b>5</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,84 (s, 1H, OH); 8,5 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 8,19 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,0, <i>J</i> = 8,0, 4-FPh); 7,34 (t, 2H, <i>J</i> = 8,0, 4-FPh); 4,06 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4a</sub> ); 3,80 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 176,2 (C=O); 163,6 (d, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 249,8, 1C); 151,6 (C3); 129,7 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 8,8); 125,9 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 2,9); 123,4 (q, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 290,3, CF <sub>3</sub> ); 115,7 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 22); 92,7 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 43,9 (C4).
 <p><b>6</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,79 (s, 1H, OH); 8,45 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,98 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,2, <i>J</i> = 8,1, 4-FPh); 7,31 (t, 2H, <i>J</i> = 8,8, 4-FPh); 4,38 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4a</sub> ); 3,76 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 176,2 (C=O); 163,7 (d, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 249,9); 151,6 (C3); 129,7 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 8,6); 125,9 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 3,1); 123,4 (q, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 290,3, CF <sub>3</sub> ); 115,7 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 22); 92,7 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 43,9 (C4).
 <p><b>7</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,13 (s, 1H, OH); 7,81 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,4, <i>J</i> = 8,0, 4-FPh); 7,28 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8, 4-FPh); 3,86 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4a</sub> ); 3,78 (s, 3H, OMe); 3,57 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 163,3 (d, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 248,7); 151,7 (C3); 150,4 (C=O); 128,8 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 8,6); 126,8 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 3,1); 123,1 (q, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 285,4, CF <sub>3</sub> ); 115,7 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 22,0); 91,4 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 52,8 (OMe); 44,5 (C4).
 <p><b>8</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,24 (s, 1H, OH); 8,03 (s, 1H, Fur); 7,96 (dd, 2H, <i>J</i> = 5,0, <i>J</i> = 8,1, 4-FPh); 7,66 (d, 1H, <i>J</i> = 3,6, Fur); 7,39 (t, 2H, <i>J</i> = 8,0, 4-FPh); 6,76 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6, <i>J</i> = 2,8, Fur); 3,97 (d, 1H, <i>J</i> = 19,2, H <sub>4a</sub> ); 3,65 (d, 1H, <i>J</i> = 19,2, H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 163,5 (d, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 249,3, 4-FPh); 155,4 (C=O); 151,9 (C3); 146,7 (Fur); 145,4 (Fur); 129,2 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 8,6, 4-FPh); 126,6 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 3,3, 4-FPh); 123,2 (q, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 285,6, CF <sub>3</sub> ); 120,2 (Fur); 115,9 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>CF</sub> = 22,0, 4-FPh); 112,0 (Fur); 92,4 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 33, C5); 43,7 (C4).

<sup>[a]</sup> Espectros registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>

**Tabela 13.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol substituído (**9-12**).

Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
 <p><b>9</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,34 (s, 1H, OH); 7,95 (dd, 2H, $J = 4,7$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,31 (t, 2H, $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,18 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 3,98 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4a</sub> ); 3,78 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 163,3 (d, $J_{CF} = 249,8$ , 4-FPh); 157,4 (C=O); 151,6 (C3); 129,6 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 126,6 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 115,6 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 104,4 (CCl <sub>3</sub> ); 100,8 (C5); 46,3 (C4).
 <p><b>10</b></p>	<sup>1</sup> H: 9,56 (s, 1H, OH); 8,82 (s, 2H, NH <sub>2a</sub> ); 8,58 (s, 2H, NH <sub>2b</sub> ); 8,05 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,31 (t, 2H, $J = 8,0$ , 4-FPh); 4,06 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4a</sub> ); 3,84 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 177,8 (C=S); 163,2 (d, $J_{CF} = 249,8$ , 4-FPh); 153,3 (C3); 129,7 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 125,8 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 104,4 (CCl <sub>3</sub> ); 102,3 (C5); 46,7 (C4).
 <p><b>11</b></p>	<sup>1</sup> H: 7,94 (s, 1H, OH); 7,8 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,25 (t, 2H, $J = 8,0$ , 4-FPh); 3,94 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4a</sub> ); 3,73 (s, 3H, OMe); 3,72 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 163,3 (d, $J_{CF} = 249,8$ , 4-FPh); 152,4 (C=O); 151,8 (C3); 128,8 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 126,7 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 103,3 (CCl <sub>3</sub> ); 101,0 (C5); 52,6 (OMe); 46,8 (C4).
 <p><b>12</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,18 (s, 1H, OH); 8,01 (d, $J = 0,8$ , 1H, Fur); 7,94 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,62 (d, $J = 3,2$ , 1H, Fur); 7,34 (t, 2H, $J = 8,8$ , 4-FPh); 6,74 (dd, $J = 1,6$ , $J = 2,0$ , 1H, Fur); 4,05 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4a</sub> ); 3,84 (d, 1H, $J = 19,0$ , H <sub>4b</sub> ). <sup>13</sup> C: 163,5 (d, $J_{CF} = 249,7$ , 4-FPh); 157,4 (C=O); 153,7 (C3); 146,8 (Fur); 145,3 (Fur); 129,2 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 126,3 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 120,6 (Fur); 115,9 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 112,0 (Fur); 103,2 (CCl <sub>3</sub> ); 103,0 (C5); 46,4 (C4).

<sup>[a]</sup> Espectros registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>

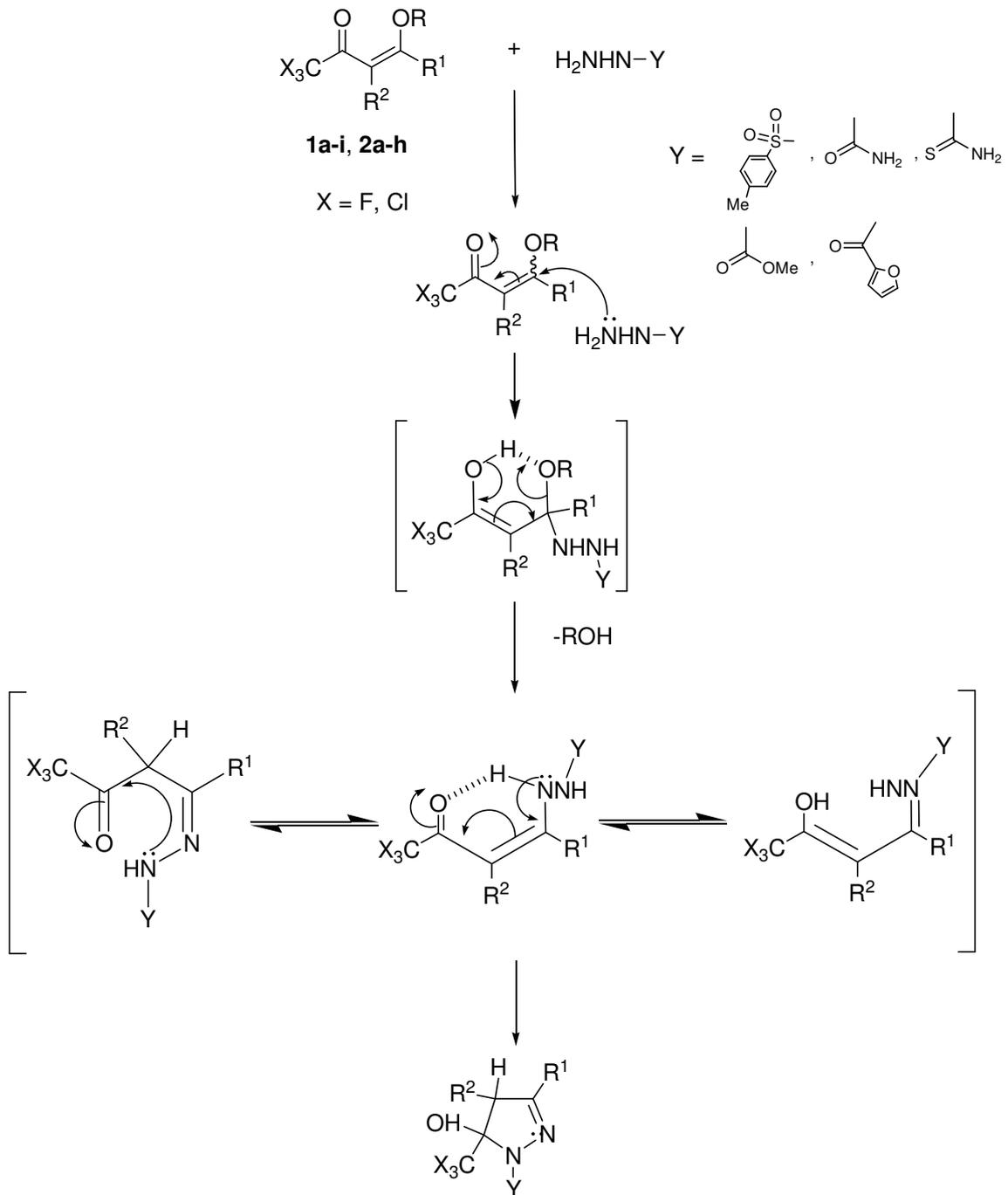
#### 4.5 MECANISMO PROPOSTO PARA AS REAÇÕES DE CICLODENSIFICAÇÃO DE $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS COM HIDRAZINAS

Considerando que as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas (**1a-i** e **2a-h**), possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e que, pela Teoria de Orbitais de Fronteira, a energia do carbono olefínico C-4 é menor que a do carbono carbonílico, deduz-se que: o C-4 em presença de nucleófilos é um centro eletrofílico mais reativo que C=O, nas  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas (**1a-i** e **2a-h**). Por sua vez, as hidrazinas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados devido os N-substituintes, os quais mostram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico (C4), com posterior saída do grupamento OMe.

A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir das considerações anteriores, podemos propor o mecanismo para as ciclocondensações que levam a obtenção de 5-trialometil-4,5-diidro-1H-pirazóis-1-substituído (Esquema 43).

Esquema 43:



#### 4.6 REAÇÕES DE DESIDRATAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-IL SUBSTITUÍDO (3h, 4h, 5-8 e 9-12)

Na busca por processos eficientes da desidratação para 5-hidroxi-2-pirazolinas, vários pesquisadores desenvolveram metodologia utilizando ácido sulfúrico concentrado ou com solventes, como: ácido acético/etanol ou ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio, etc. Porém, quando há grupos retiradores de elétrons e sensíveis a hidrólise ligados no N1 da 2-pirazolina, normalmente a eliminação de água ocorre acompanhada da perda do grupo ligado ao N1<sup>30</sup>.

Para a obtenção do composto 5-trifluormetil-1*H*-1-tosilpirazol testou-se algumas das condições citadas nas referências acima, mas na maioria dos casos não foi possível o isolamento do composto devido à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação, e em outros, houve a perda do grupamento tosila. Dentre os testes para se conseguir a eliminação, a metodologia descrita por Padwa<sup>42</sup>, foi a que mostrou melhores resultados e assim foi empregada para reação de eliminação nos compostos (3h, 4h, 5-8 e 9-12).

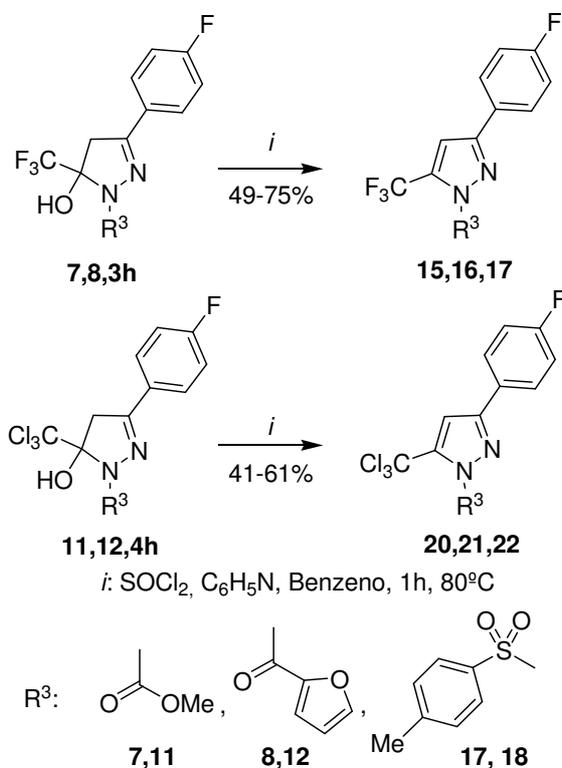
A metodologia utiliza uma mistura de piridina e o composto a ser eliminado em benzeno, resfriado em banho de gelo (~5 – 10 °C). Adiciona-se lentamente gota à gota cloreto de sulfonila em benzeno. Terminada a adição, remove-se o banho de gelo e a solução tem sua temperatura elevada lentamente. Ao atingir a temperatura ambiente, a mistura é refluxada por 1 hora, seguida da extração com benzeno. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio.

A purificação é feita por recristalização utilizando solventes de rotina (etanol, metanol, hexano). Os dados das constantes físicas e deslocamentos de RMN estão descritos nas tabelas 16, 17 e 18 respectivamente.

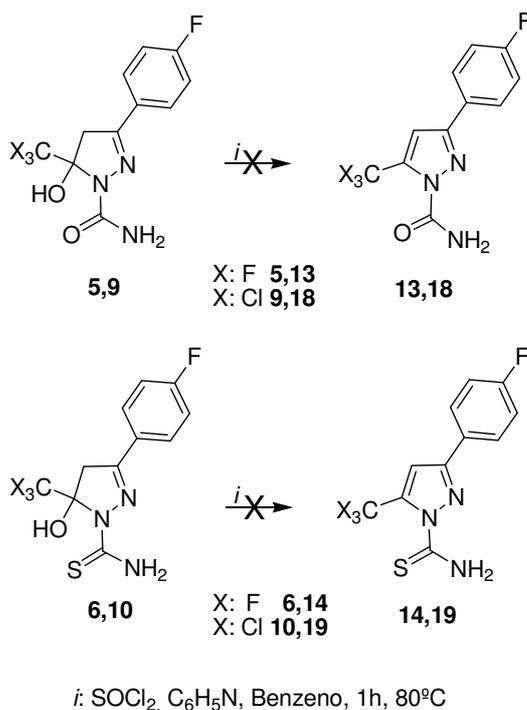
Para os compostos (3h, 4h, 7, 8 e 11, 12) a metodologia foi eficaz e o produto da eliminação foi isolado (Esquema 44). Entretanto, a utilização desta metodologia não obteve êxito na tentativa de eliminação de água dos compostos (5, 6, 9 e 10) sendo que o produto resultante da reação, ou foi

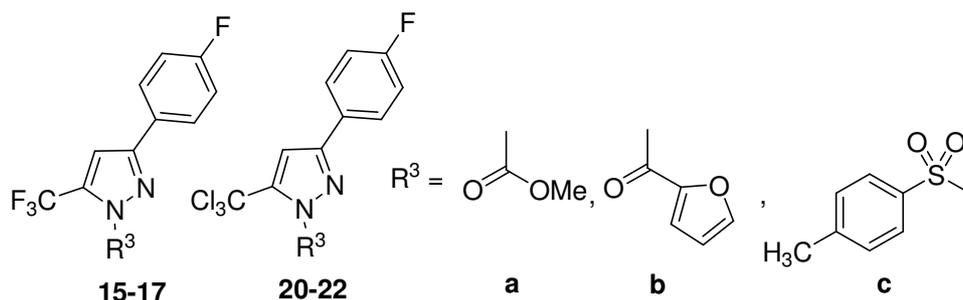
insolúvel nos solventes testados ou foi uma mistura complexa de compostos não sendo possível sua identificação (Esquema 45).

**Esquema 44:**



**Esquema 45:**



**Tabela 14.** Propriedades Físicas de 3-alkuil(aril)-5-trialometil-1*H*-pirazol-1-substituído (**15-17** e **20-22**).

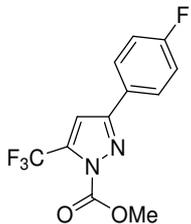
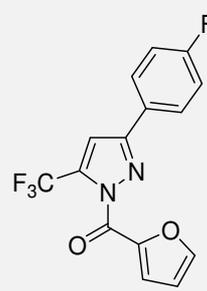
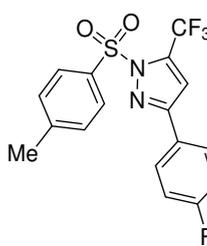
N <sup>o</sup> .	Rend. (%) [a]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	A.E. (%) Teórico/Experimental		
				C	H	N
<b>15</b>	75	114-116	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	50,01	2,80	9,72
			288,20	49,98	2,82	9,71
<b>16</b>	54	92-94	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	55,57	2,49	8,64
			324,23	55,36	2,72	8,53
<b>17</b>	49	171-173	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	53,12	3,15	7,29
			384,35	53,07	3,15	7,09
<b>20</b>	61	115-117	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	42,70	2,39	8,30
			337,56	42,66	2,46	8,21
<b>21</b>	41	98-100	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	48,22	2,16	7,50
			373,59	48,19	2,26	7,33
<b>22</b>	51	158-160	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	47,08	2,79	6,46
			433,71	46,66	2,89	6,15

[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Ponto de fusão não corrigido.

#### 4.7. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS (**15-17** e **20-22**)

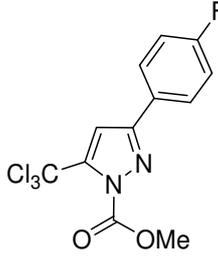
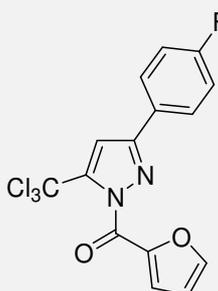
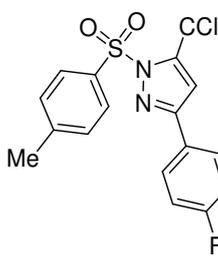
A identificação dos compostos (**15-17** e **20-22**) foi realizada levando-se em consideração os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Para atribuição de sinais comparou-se os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com os dados de compostos já publicados em trabalhos anteriores do nosso grupo. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos foram registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>, com exceção dos compostos (**15** e **18**) que foram registrados em Acetona deuterada. As Tabelas 15 e 16 apresentam dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para os compostos (**15-17** e **20-22**).

**Tabela 15.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol substituído (**15-17**)

Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
 <p><b>15</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,01 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,83 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,32 (t, 2H, 4-FPh); 4,08 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup> C: 162,9 (d, $J_{CF} = 247,3$ , 4-FPh); 151,8 (C=O); 147,9 (C3); 134,3 (q, $^2J_{CF} = 41,0$ , C5); 128,2 (d, $^3J_{CF} = 8,4$ , 4-FPh); 126,3 (d, $^4J_{CF} = 2,8$ , 4-FPh); 118,9 (q, $J_{CF} = 268,7$ , CF <sub>3</sub> ); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,2$ , 4-FPh); 111,5 (C4); 55,3 (OMe).
 <p><b>16</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,27 (d, $J = 1,5$ , 1H, Fur); 8,06 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 8,05 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,87 (d, $J = 3,6$ , 1H, Fur); 7,32 (m, 2H, 4-FPh); 6,90 (dd, $J = 1,6$ , $J = 3,5$ , 1H, Fur). <sup>13</sup> C: 162,9 (d, $J_{CF} = 247,8$ , 4-FPh); 153,0 (C=O); 152,1 (C3); 150,0 (Fur); 143,3 (Fur); 134,4 (q, $^2J_{CF} = 41,3$ , C5); 128,4 (d, $^3J_{CF} = 8,4$ , 4-FPh); 126,1 (d, $^4J_{CF} = 2,8$ , 4-FPh); 125,5 (Fur); 119,1 (q, $J_{CF} = 285,6$ , CF <sub>3</sub> ); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 113,0 (Fur); 111,8 (C4).
 <p><b>17</b></p>	<sup>1</sup> H: 7,99 (d, 2H, $J = 8,4$ , Ts); 7,95 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,56 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,50 (d, 2H, $J = 8,1$ , Ts); 7,21 (t, 2H, 4-FPh); 2,41 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 165,6 (d, $J_{CF} = 248,0$ , 4-FPh); 155,1 (C3); 149,0 (Ar); 137,4 (q, $^2J_{CF} = 41,7$ , C5); 135,6 (Ar); 132,2 (Ar); 130,4 (Ar); 130,4 (d, $^3J_{CF} = 8,5$ , 4-FPh); 128,5 (d, $^4J_{CF} = 3,1$ , 4-FPh); 121,0 (q, $J_{CF} = 268,9$ , CF <sub>3</sub> ); 117,7 (d, $^2J_{CF} = 22,1$ , 4-FPh); 112,7 (q, $^4J_{CF} = 3,1$ , C4); 22,6 (Me).

<sup>[a]</sup> Amostras realizadas em DMSO-*d*<sub>6</sub> (**16-17**) e em acetona deuterada (**17**).

**Tabela 16.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para os 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1H-pirazol substituído (**20-22**)

Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{C-F}$ (Hz).
 <p><b>20</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,01 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,76 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,31 (t, 2H, $J = 8,4$ , 4-FPh); 4,07 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup> C: 162,8 (d, $J_{CF} = 247,8$ , 4-FPh); 150,0 (C=O); 148,4 (C3); 128,3 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 126,4 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,1$ , 4-FPh); 127,1 (C5); 111,0 (C4); 85,8 (CCl <sub>3</sub> ); 55,3 (OMe).
 <p><b>21</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,22 (d, $J = 1,6$ , 1H, Fur); 8,01 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,85 (d, $J = 3,6$ , 1H, Fur); 7,76 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,27 (t, 2H, $J = 8,4$ , 4-FPh); 6,85 (dd, $J = 1,6$ , $J = 3,6$ , 1H, Fur). <sup>13</sup> C: 162,8 (d, $J_{CF} = 247,8$ , 2C, 4-FPh); 154,0 (C=O); 150,2 (Fur); 149,9 (Fur); 147,5 (C3); 144,3 (Fur); 129,4 (d, $^3J_{CF} = 8,8$ , 4-FPh); 126,3 (d, $^4J_{CF} = 2,9$ , 4-FPh); 125,2 (Fur); 115,7 (d, $^2J_{CF} = 22,0$ , 4-FPh); 113,0 (C5); 111,0 (C4); 85,8 (CCl <sub>3</sub> ).
 <p><b>22</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,12 (d, 2H, $J = 8,4$ , Ts); 7,94 (dd, 2H, $J = 5,2$ , $J = 8,0$ , 4-FPh); 7,54 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,49 (d, 2H, $J = 8,0$ , Ts); 7,21 (t, 2H, 4-FPh); 2,42 (s, 3H, Me). <sup>13</sup> C: 165,4 (d, $J_{CF} = 247,8$ , 4-FPh); 152,8 (C3); 150,9 (C5); 148,5 (Ar); 136,6 (Ar); 131,8 (Ar); 131,0 (Ar); 130,2 (d, $^3J_{CF} = 8,5$ , 4-FPh); 128,5 (d, $^4J_{CF} = 3,1$ , 4-FPh); 117,6 (d, $^2J_{CF} = 22,1$ , 4-FPh); 111,8 (C4); 87,5 (CCl <sub>3</sub> ); 22,6 (Me).

<sup>[a]</sup> Amostras realizadas em DMSO-*d*<sub>6</sub> (**20-21**) e em acetona deuterada (**22**).

#### 4.8 SÍNTESE DE 4-ALQUIL(ARIL)-5-TRIFLUORMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-1-TOSILPIRAZOL SUBSTITUÍDOS

Para obtenção dos 4-alkil(aril)-pirazóis realizou-se tentativas de acilações dos acetais dos compostos *n*-hexanal e do fenilacetaldéido, respectivamente, através de metodologia empregada pelo nosso grupo, não

possibilitaram o isolamento das respectivas  $\beta$ -metoxivinil trialometil cetonas 3-alkuil(aril)-substituídas.

Como alternativa e visando a inclusão de um grupo fenil na posição 3 da vinil cetona, optou-se então por utilizar o 1-metoxi-estireno (comercial); o que resultou no composto (**1i**) (trifluormetilado), porém não foi possível obter por esta metodologia análoga 1,1,1-tricloro-3-fenil-4-metoxi-3-buten-2-ona.

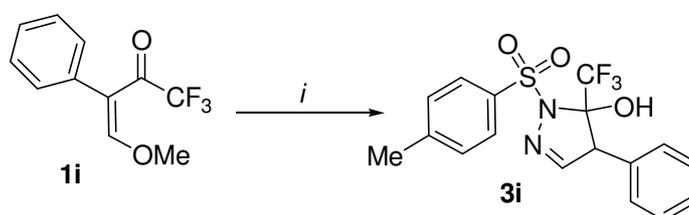
Para se conseguir um grupo alquila na posição 4 da pirazolina, como alternativa, optou-se por fazer a síntese de uma enamina derivada do *n*-hexanal.

Seguindo a metodologia desenvolvida por Berber<sup>63</sup>, síntese da enamina foi feita reagindo o *n*-hexanal com dietil amina em uma solução de carbonato de potássio em diclorometano. Após 3 horas a temperatura ambiente, adicionou-se o acilante (CF<sub>3</sub>C(O)<sub>2</sub>O).

As tentativas de obtenção do 4-*n*-butil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol através da reação da enamina descrita acima com a tosil hidrazina foram feitas em tolueno a temperatura de refluxo, variando-se o tempo reacional, que inicialmente foi de 4 horas e chegou a 20 horas de refluxo. Em todas as tentativas não foi possível identificar o produto desejado.

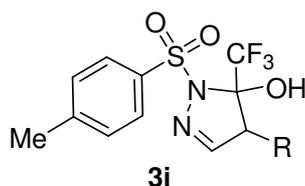
Para obtenção do composto (**3i**) partiu-se de 3 mmol  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1i**) e de 3 mmol de tosil hidrazina em de 5 ml de tolueno. A reação foi agitada por um período de 4h à 110 °C e o produto bruto obtido por resfriamento da reação à temperatura ambiente foi recristalizado em etanol (Esquema 46).

#### Esquema 46:



*i*: Ts-NHNH<sub>2</sub>, Tolueno, refluxo, 4h, 58%.

<sup>63</sup> Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schindt, S.; Aubertin, A. M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7369.

**Tabela 17.** Propriedades Físicas do 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**3i**).

Nº.	R	Rend. (%) [A]	P.f. (°C) [b]	Fórmula Molecular	A.E. (%) Teórico/Experimental		
					C	H	N
<b>3i</b>	Ph	58	114-116	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	53,12	3,93	7,29
					384,37	53,22	3,94

[a] Rendimento dos compostos isolados. [b] Ponto de fusão não corrigido.

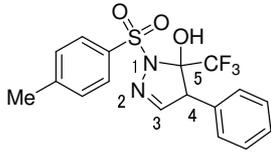
#### 4.9. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DA TOSILPIRAZOLINA (**3i**)

A identificação do composto (**3i**) foi realizada levando-se em consideração os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Para atribuição de sinais comparou-se os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com os dados de compostos já publicados em trabalhos anteriores do nosso grupo. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto (**3i**) foi registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

O composto (**3i**) apresenta um sinal em 8,3 ppm referente a um próton OH do anel pirazólico; os sinais da tosila aparecem como dubletes em 7,79 e 7,39 ppm com  $J = 7,6$  Hz. Os sinais da fenila sofrem influência dos grupos vizinhos OH e CF<sub>3</sub> e desdobram em um multiplete em 7,16 ppm e em um dublete com deslocamento em 6,55 ppm com uma constante de acoplamento de 6,6 Hz. Pode ser observados ainda em 4,65 ppm um singleto do hidrogênio H4; um singleto relativo ao sinal da metila em 2,41 ppm.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto (**3i**) apresenta um sinal em 149,5 ppm do carbono C-3. Entre 144,2 até 127,9 ppm oito sinais apresentam-se relativos aos carbonos aromáticos. Apresenta-se ainda um quarteto característico para o grupo CF<sub>3</sub> em 123,0 ppm com  $J_{CF} = 286,2$  Hz e outro quarteto em 93,0 ppm com  $^2J_{CF} = 31,8$  Hz referente ao C-5. E finalmente, para o C-4 o deslocamento em 59,1 ppm e para a metila o deslocamento em 21,0 ppm. A Tabela 18 apresenta os dados de RMN DE <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto (**3i**).

**Tabela 18.** Dados Espectroscópicos<sup>[a]</sup> para o 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-tosil (**3i**).

Nº.	RMN - <sup>1</sup> H, δ, <i>J</i> <sub>HH</sub> (Hz) / RMN - <sup>13</sup> C, δ, <i>J</i> <sub>CF</sub> (Hz).
 <p><b>3i</b></p>	<sup>1</sup> H: 8,36 (s, 1H, OH); 7,79 (d, 2H, <i>J</i> = 7,6, Ts); 7,39 (d, 2H, <i>J</i> = 7,5, Ts); 7,22 (s, 1H, H3); 7,16 (t, 3H, Ph); 6,55 (d, 2H, <i>J</i> = 6,6, Ph); 4,65 (s, 1H, H4); 2,41 (s, 3H, Me)., <sup>13</sup> C: 149.5 (C3); 144.2 (Ar); 134.9 (Ar); 130.8 (Ar); 130.0 (Ar); 129.1(Ar); 128.6 (Ar); 127.9 (Ar); 127.9 (Ar); 123.0 (q, <i>J</i> <sub>CF</sub> = 286,2, CF <sub>3</sub> ); 93.0 (q, <i>J</i> = 31,8, C5); 59.1(C4); 21.0 (Me-Ts).

<sup>[a]</sup> Amostras realizadas em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 REAGENTES UTILIZADOS

Acetais sintetizados e purificados conforme técnica descrita.

Ácido *p*-toluenossulfônico dihidratado (Aldrich), p.f. 86-87°C

Anidrido trifluoracético: Aldrich – Chemie.

Benzeno p.a. (Synth)

Cloreto de Tionila p.a (Synth) previamente destilado p.e. 81 °C

Clorofórmio p.a. (Merck, Synth, Vetec), (previamente seco).

Etanol p.a. (Synth, Belga).

*p*-Toluenosulfonil Hidrazina, p.a. Aldrich.

Piridina (Merck, Synth), refluxada com KOH e destilada p.e. 115,5°C

Tolueno p.a (Synth).

2-Furoilhidrazina (Aldrich)

Acetona P.A. (Vetec)

Ácido acético (ACS)

Ácido clorídrico 37% (Vetec)

Ácido sulfúrico 90% (Quimex)

Álcool metílico (Isofar)

Anidrido trifluoracético (Vetec)

Carbonato de potássio anidro (Neon)

Cloreto de cálcio anidro (Dinâmica)

Cloreto de tricloroacetila (Merck)

Hexano (Vetec)

Pentóxido de fósforo (Vetec)

## 5.2 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PUREZA

### 5.2.1 ESPECTROMETRIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros -200 e BRUKER DPX- 400.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5 M em Dimetilsulfóxido deuterado/TMS ou  $\text{CDCl}_3$ . As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32MHz  $^{13}\text{C}$ , *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura do pulso 9,9  $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 19,5  $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 3,9 s ( $^1\text{H}$ ) e 2,8 s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 11500 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 – 20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 ( $^1\text{H}$ ) e 0,179994 ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura de 300K, a reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimado ser de mais ou menos 0,01 ppm.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61MHz  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura do pulso 8,0  $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 13,7  $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5 s ( $^1\text{H}$ ) e 7,6 s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 11500 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 – 20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura de 300K.

### 5.2.2 PONTO DE FUSÃO

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHT-THERMOVAR, Usando termômetro não corrigido.

### 5.2.3 ANÁLISE ELEMENTAR

As análises elementares dos compostos obtidos foram feitas em um analisador Perkin-Elmer CHN ( C.A – USP/SP).

### 5.3 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

#### 5.3.1 SÍNTESE DAS 4-ALQUIL(ARIL)-4-METOXI-1,1,1-TRIALOMETIL-3-BUTEN-2-ONA (1a-i e 2a-h)

Método A: Partindo de Enoléteres

Em uma solução de enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3X) e água (1X). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos (**1a,b**, **2a,b**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

Método B: Partindo de Acetais.

Em uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (60 mmol). A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3X) e água (1X). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos purificados através de destilação sob pressão reduzida(**1c-i**) ou recristalização em Metanol (**2c-h**).

#### 5.3.2 SÍNTESE DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-N1-TOSIL-PIRAZOLINA (3a-i e 4a-h)

Para a obtenção do composto (**4a**) uma solução de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (3 mmol) (**2a**), éter etílico (25 mL) e de *p*-toluenosulfonil hidrazina (3 mmol) sob agitação magnética por 24h sob agitação magnética a temperatura ambiente, após a remoção do solvente por rota-evaporação, o composto é recristalizado em etanol.

Para os demais compostos a técnica utilizada emprega uma solução de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (3 mmol) (**1a-i**, **2b-h**), tolueno (5 mL) e de *p*-toluenosulfonil hidrazina (3 mmol) sob agitação magnética, é refluxada por 4 horas. O solvente é evaporado e o óleo resultante é recristalizado em etanol.

### 5.3.3 SÍNTESE DE 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-PIRAZOLCARBOXIAMIDA (5 e 9).

A técnica para a síntese destes compostos foi baseada nas literaturas 21a e 59.

A uma solução de semicarbazida (5 mmol) e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (5 mmol) (**1h** ou **2h**) em uma mistura de metanol (6mL) e de água (2mL), por um período de 20h a 80-85°C. Após as 20h adicionou-se água gelada (15mL), sendo os sólidos filtrados e recristalizados em metanol.

### 5.3.4 SÍNTESE DE 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-PIRAZOLTIOCARBOXIAMIDA (6 e 10).

A técnica para a síntese destes compostos foi baseada nas literaturas 21a e 59.

Para obtenção dos compostos (**6** e **10**) partiu-se de tiosemicarbazida (5 mmol) e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (5 mmol) (**1h** ou **2h**) em metanol seco (10mL), a reação é mantida a uma temperatura de 40-45°C por um período de 24h, após a solução é resfriada (~5°C) e o sólido removido por filtração, o composto é recristalizado em metanol.

### 5.3.5 SÍNTESE DE 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-IL-PIRAZOLMETILCARBOXILATO (7 e 11).

Para obtenção dos compostos (**7** e **11**) partiu-se de carboximetilhidrazina (5 mmol) e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (5 mmol) (**1h** ou **2h**) em tolueno (5mL) a mistura é aquecida a temperatura de refluxo por 4h, após rota-evaporação do solvente o composto é recristalizado em etanol. Alternativamente os compostos

também podem ser sintetizados por irradiação de microondas por 6 minutos na potência baixa e recristalizados em etanol.

### **5.3.6 SÍNTESE DE 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-1-(2-FURANOIL)PIRAZOL (8 e 12).**

A técnica para a síntese destes compostos foi baseada na literatura 26a.

Para obtenção dos compostos (**8** e **12**) partiu-se da 2-furanoilhidrazina e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (5 mmol) (**1h** ou **2h**) em metanol (6mL), a solução foi aquecida a uma temperatura de 65°C durante 16h. A solução é rota-evaporada e o produto resultante é recristalizado em metanol ou acetona.

### **5.3.7. SÍNTESE DOS 4-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-1-TOSILPIRAZOL (3i).**

Para obtenção do composto (**3i**) partiu-se de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona (**1i**) (3 mmol) e de tosil hidrazina (3 mmol) em tolueno (5 mL), a solução foi aquecida a temperatura de refluxo por um período de 4h, após resfriar a solução é rota-evaporada e o produto (**3i**) é recristalizado em etanol.

### **5.3.8 REAÇÕES DE DESIDRATAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-SUBSTITUIDO (13-15 e 16-18).**

A técnica para a síntese destes compostos foi baseada na literatura 42.

A uma solução do composto a ser eliminado (2.6 mmol) em piridina (33.8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (~5 – 10 °C), adiciona-se lentamente uma solução de cloreto de sulfonila (16.8 mmol) em benzeno (25mL), após a adição, retira-se o banho de gelo e a solução resultante é elevada lentamente a temperatura ambiente e refluxada por 1 hora, seguida da extração com benzeno (2X), posteriormente a fase orgânica é seca em sulfato de sódio, o solvente é evaporado e os compostos são recristalizados em etanol.

## 6. CONCLUSÃO

De acordo com os procedimentos experimentais adotados nesta tese e segundos os objetivos propostos e a análise dos resultados conclui-se que:

- 1) As reações de 1,1,1-trialometil-4-aril(alquil)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**1** e **2**) com tosil hidrazina ocorrem de forma regioespecífica levando a obtenção de compostos inéditos pirazolil aril sulfonas (**3** e **4**) com rendimentos ente 58-92% para os compostos trifluormetil substituídos (**3a-i**) e de 64 a 92% para os compostos triclorometil substituídos (**4a-h**).
- 2) As reações de 1,1,1-trialometil-4-(4-fluorfenil)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**1h** e **2h**) com diferentes hidrazinas substituídas ocorrem também de forma regioespecífica levando a obtenção de compostos inéditos pirazolil aril sulfonas (**5-8** e **9-12**) com rendimentos variando de 63 a 98%.
- 3) Alguns compostos apresentaram atividade antimicrobiana principalmente contra bactérias, sendo que o composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3h**) apresentou o melhor resultado entre todos os compostos testados. Comparando-se todos os compostos avaliados, observou-se que os compostos que apresentaram maior atividade foram os que tinham em sua estrutura o grupo sulfona em detrimento dos carbonoil, tiocarbonoil, carboxietil e furanoil substituídos.
- 4) A técnica empregada para a eliminação de água dos compostos (**3h**, **4h**, **5-8** e **9-12**) sem a quebra da ligação N1-C(O)-, N1-C(S)-, N1-C(O)<sub>2</sub>-, N1-S(O)<sub>2</sub>- mostrou-se satisfatória para alguns casos. Para os compostos (**5-6** e **9-10**), a técnica utilizada não foi eficaz e os produtos obtidos não foram os produtos resultantes da eliminação. Em alguns casos os produtos não foram identificados devido a polimerização ou não solubilidade dos mesmos em diferentes solventes testados.

A técnica para a desidratação das demais pirazolininas mostrou-se eficiente e os produtos de sua desidratação foram obtidos com rendimentos de 41 a 75%.

- 5) O composto 4-fenil-pirazol trifluormetilado foi obtido regioespecificamente, com rendimento satisfatório através da reação entre  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona respectiova e tosil hidrazina. Observou-se também que a melhor metodologia para se obter 4-metoxi-3-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona é a acilação do enoléter metoxi-estireno. Já as tentativas de acilação dos acetais derivados dos aldeídos *n*-hexanal e 2-fenilacetaldeído, não ocorreram utilizando a metodologia empregada em nosso grupo de pesquisa.

## 7. SUGESTÕES DE CONTINUIDADE DO TRABALHO

- 1) Desenvolvimento de uma metodologia para acilação de aldeídos ou acetais derivados destes, possibilitando a introdução de substituintes alquila e arila na posição 3 de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e conseqüentemente na posição 4 de pirazóis e isoxazóis trialometil substituídos.
- 2) Um estudo sistemático da atividade biológica in vitro das 2-pirazolininas obtidas, uma vez que substâncias semelhantes têm sido utilizadas como antiinflamatórios específicos para COX2 e inibidores de transcriptase reversa.
- 3) A avaliação das 2-pirazolininas isoladas quanto ao seu potencial analgésico e antiinflamatório in vivo. Dentre os vários modelos experimentais disponíveis para a realização destes testes destaca-se a o modelo de dor e inflamação causada pela carragenina em roedores. Inibidores de ciclooxigenases são ativos neste modelo reduzindo tanto a dor quanto a inflamação.
- 4) Um estudo sistemático para atividade bacteriológica e antifúngica das 2-pirazolininas triclorometil substituídas (**9-12**), como a desenvolvida nessa tese para os compostos (**3a-i, 4a-h, 5, 6 e 8**).

**ANEXO I**  
**DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X PARA O COMPOSTO (3h)**

A **Figura 2**, já apresentada ao decorrer desta tese, mostra o ORTEP do 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxido-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3h**).

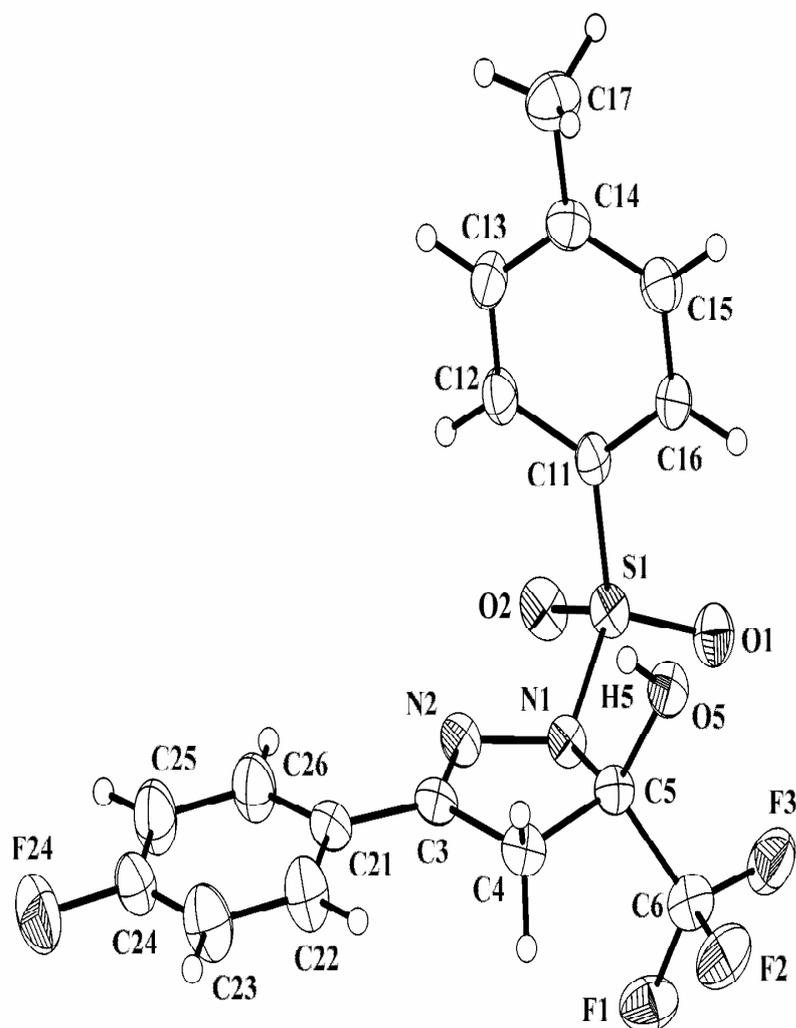


Figura 2. ORTEP da pirazolina (**3h**)

A seguir, sob forma de tabelas, apresentam-se os dados de determinação da estrutura cristalina obtida por difração de raios-X para 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxido-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3h**).

**Tabela 19.** Dados do cristal do composto (**3h**).

Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S		
Peso molecular	400.35		
Temperatura	293(2) K		
Comprimento de onda	0.71073 Å		
Sistema cristalino	Ortorrômbico		
Grupo espacial	<i>Pbca</i> (Nº 61)		
Dimensões da cela unitária	a = 12.5350(4) Å	∠ = 90°.	
	b = 10.4968(3) Å	∠ = 90°.	
	c = 27.0639(11) Å	∠ = 90°.	
Volume	3561.0(2) Å <sup>3</sup>		
Z	8		
Densidade calculada	1.493 Mg/m <sup>3</sup>		
Coeficiente de absorção	0.242 mm <sup>-1</sup>		
F(000)	1632		
Dimensões do cristal (tamanho)	0.41 x 0.08 x 0.05 mm <sup>3</sup>		
Theta range for data collection	1.50 to 22.28°.		
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -11 ≤ k ≤ 11, -28 ≤ l ≤ 28		
Reflexões coletadas	24803		
Reflexões independentes	2268 [R(int) = 0.0662]		
Completeness to theta = 22.28°	99.9 %		
Transmissão máxima e mínima	0.9880 and 0.9073		
Método de resfriamento	on F <sup>2</sup>		
Dados/Parâmetros	2268 / 0 / 248		
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.121		
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0468, wR2 = 0.1388		
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0681, wR2 = 0.1590		
Largest diff. peak and hole	0.600 and -0.326 e.Å <sup>-3</sup>		

**Tabela 20.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) dos átomos não hidrogênados do composto (3h).  $U(\text{eq})$  é definido como um terço do traço de  $U^{ij}$  ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(3)	1770(3)	9782(3)	5992(1)	43(1)
C(4)	2698(3)	8963(3)	5843(2)	48(1)
C(5)	3614(3)	9513(3)	6154(1)	41(1)
C(6)	4567(3)	9822(4)	5819(2)	57(1)
C(11)	3081(3)	10445(3)	7370(1)	43(1)
C(12)	2028(3)	10415(4)	7528(1)	50(1)
C(13)	1739(3)	9588(4)	7895(2)	55(1)
C(14)	2464(3)	8780(4)	8118(1)	52(1)
C(15)	3514(3)	8849(4)	7971(2)	59(1)
C(16)	3823(3)	9669(4)	7599(1)	53(1)
C(17)	2112(4)	7841(4)	8503(2)	76(1)
C(21)	677(3)	9592(3)	5816(1)	46(1)
C(22)	444(4)	8601(4)	5510(2)	68(1)
C(23)	-584(4)	8432(5)	5321(2)	80(2)
C(24)	-1337(4)	9265(5)	5449(2)	68(1)
C(25)	-1144(4)	10273(5)	5750(2)	81(2)
C(26)	-131(3)	10437(4)	5936(2)	71(1)
N(1)	3136(2)	10716(3)	6349(1)	41(1)
N(2)	2008(2)	10718(3)	6275(1)	46(1)
O(1)	4602(2)	11505(2)	6874(1)	58(1)
O(2)	2849(2)	12562(2)	6895(1)	57(1)
O(5)	4025(2)	8713(2)	6517(1)	49(1)
F(1)	4286(2)	10623(2)	5462(1)	78(1)
F(2)	4909(2)	8756(2)	5601(1)	77(1)
F(3)	5396(2)	10328(3)	6050(1)	78(1)
F(24)	-2337(2)	9106(3)	5259(1)	101(1)
S(1)	3479(1)	11422(1)	6883(1)	45(1)

**Tabela 21.** Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para **(3h)**.

---

C(3)-N(2)	1.280(4)
C(3)-C(21)	1.464(5)
C(3)-C(4)	1.502(5)
C(4)-C(5)	1.536(5)
C(5)-O(5)	1.391(4)
C(5)-N(1)	1.495(4)
C(5)-C(6)	1.534(5)
C(6)-F(3)	1.324(5)
C(6)-F(1)	1.329(5)
C(6)-F(2)	1.336(4)
C(11)-C(16)	1.383(5)
C(11)-C(12)	1.387(5)
C(11)-S(1)	1.745(4)
C(12)-C(13)	1.368(5)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.382(5)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(15)	1.377(5)
C(14)-C(17)	1.501(6)
C(15)-C(16)	1.380(6)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-H(16)	0.9300
C(17)-H(113)	0.9600
C(17)-H(114)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(21)-C(22)	1.361(5)
C(21)-C(26)	1.385(6)
C(22)-C(23)	1.399(6)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-C(24)	1.333(7)
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-C(25)	1.358(7)

---

C(24)-F(24)	1.364(5)
C(25)-C(26)	1.377(6)
C(25)-H(25)	0.9300
C(26)-H(26)	0.9300
N(1)-N(2)	1.427(4)
N(1)-S(1)	1.678(3)
O(1)-S(1)	1.411(3)
O(2)-S(1)	1.434(3)
O(5)-H(5)	0.81(4)
N(2)-C(3)-C(21)	121.2(3)
N(2)-C(3)-C(4)	114.8(3)
C(21)-C(3)-C(4)	124.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)	102.5(3)
O(5)-C(5)-N(1)	114.1(3)
O(5)-C(5)-C(6)	104.8(3)
N(1)-C(5)-C(6)	110.0(3)
O(5)-C(5)-C(4)	115.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)	102.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)	109.8(3)
F(3)-C(6)-F(1)	107.3(3)
F(3)-C(6)-F(2)	107.0(3)
F(1)-C(6)-F(2)	107.1(3)
F(3)-C(6)-C(5)	114.7(3)
F(1)-C(6)-C(5)	110.9(3)
F(2)-C(6)-C(5)	109.5(3)
C(16)-C(11)-C(12)	119.3(4)
C(16)-C(11)-S(1)	119.5(3)
C(12)-C(11)-S(1)	121.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	119.3(4)
C(13)-C(12)-H(12)	120.4
C(11)-C(12)-H(12)	120.4
C(12)-C(13)-C(14)	122.2(4)
C(12)-C(13)-H(13)	118.9

C(14)-C(13)-H(13)	118.9
C(15)-C(14)-C(13)	118.0(4)
C(15)-C(14)-C(17)	121.1(4)
C(13)-C(14)-C(17)	120.9(4)
C(14)-C(15)-C(16)	120.7(4)
C(14)-C(15)-H(15)	119.6
C(16)-C(15)-H(15)	119.6
C(15)-C(16)-C(11)	120.4(4)
C(15)-C(16)-H(16)	119.8
C(11)-C(16)-H(16)	119.8
C(14)-C(17)-H(113)	109.5
C(14)-C(17)-H(114)	109.5
H(113)-C(17)-H(114)	109.5
C(14)-C(17)-H(17C)	109.5
H(113)-C(17)-H(17C)	109.5
H(114)-C(17)-H(17C)	109.5
C(22)-C(21)-C(26)	118.4(4)
C(22)-C(21)-C(3)	120.2(4)
C(26)-C(21)-C(3)	121.4(3)
C(21)-C(22)-C(23)	121.2(4)
C(21)-C(22)-H(22)	119.4
C(23)-C(22)-H(22)	119.4
C(24)-C(23)-C(22)	118.3(4)
C(24)-C(23)-H(23)	120.9
C(22)-C(23)-H(23)	120.9
C(23)-C(24)-C(25)	122.8(4)
C(23)-C(24)-F(24)	118.2(5)
C(25)-C(24)-F(24)	119.0(4)
C(24)-C(25)-C(26)	118.8(4)
C(24)-C(25)-H(25)	120.6
C(26)-C(25)-H(25)	120.6
C(25)-C(26)-C(21)	120.6(4)
C(25)-C(26)-H(26)	119.7

C(21)-C(26)-H(26)	119.7
N(2)-N(1)-C(5)	110.4(3)
N(2)-N(1)-S(1)	112.0(2)
C(5)-N(1)-S(1)	125.1(2)
C(3)-N(2)-N(1)	108.3(3)
C(5)-O(5)-H(5)	103(3)
O(1)-S(1)-O(2)	119.90(17)
O(1)-S(1)-N(1)	105.60(16)
O(2)-S(1)-N(1)	104.30(15)
O(1)-S(1)-C(11)	109.52(17)
O(2)-S(1)-C(11)	108.37(17)
N(1)-S(1)-C(11)	108.56(16)

---

Simetria de transformação usada para gerar átomos equivalentes:

- (i)  $\frac{1}{2} -x, \frac{1}{2} -y, z$

**Tabela 22.** Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) dos átomos não hidrogenados para o composto (**3h**). Os parâmetros  $U^{ij}$  correspondem a expressão:  $-2 \sigma^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(3)	60(2)	30(2)	38(2)	5(2)	-1(2)	-4(2)
C(4)	53(2)	35(2)	57(3)	-6(2)	-5(2)	7(2)
C(5)	51(2)	29(2)	44(2)	4(2)	2(2)	5(2)
C(6)	68(3)	50(3)	54(3)	-2(2)	6(2)	-1(2)
C(11)	43(2)	40(2)	44(2)	-6(2)	-5(2)	5(2)
C(12)	42(2)	52(2)	55(3)	-2(2)	-5(2)	9(2)
C(13)	41(2)	66(3)	58(3)	-3(2)	6(2)	1(2)
C(14)	62(3)	50(2)	44(2)	-4(2)	0(2)	3(2)
C(15)	62(3)	59(3)	55(3)	10(2)	-4(2)	22(2)
C(16)	43(2)	63(3)	54(2)	1(2)	1(2)	16(2)
C(17)	91(3)	73(3)	64(3)	17(3)	13(3)	-1(3)
C(21)	57(2)	37(2)	43(2)	2(2)	-5(2)	-5(2)
C(22)	65(3)	53(3)	88(3)	-18(2)	-14(3)	5(2)
C(23)	80(4)	69(3)	90(4)	-26(3)	-23(3)	-10(3)
C(24)	53(3)	85(3)	67(3)	3(3)	-14(2)	-4(3)
C(25)	62(3)	98(4)	84(3)	-31(3)	-14(3)	18(3)
C(26)	59(3)	80(3)	74(3)	-26(3)	-10(2)	6(2)
N(1)	45(2)	32(2)	45(2)	-1(1)	-3(1)	3(1)
N(2)	56(2)	34(2)	48(2)	3(2)	-4(2)	2(2)
O(1)	51(2)	53(2)	69(2)	-1(1)	-3(1)	-10(1)
O(2)	75(2)	33(1)	64(2)	-10(1)	-11(1)	10(1)
O(5)	52(2)	39(2)	56(2)	9(1)	2(1)	2(1)
F(1)	104(2)	66(2)	65(2)	22(1)	18(1)	-1(1)
F(2)	87(2)	65(2)	77(2)	-14(1)	26(1)	8(1)
F(3)	61(2)	93(2)	80(2)	-11(2)	16(1)	-20(1)
F(24)	71(2)	134(3)	98(2)	-14(2)	-30(2)	-5(2)
S(1)	50(1)	35(1)	49(1)	-4(1)	-5(1)	-1(1)

**Tabela 23.** Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para **(3h)**.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	3510(30)	8280(40)	6591(15)	50(13)
H(12)	1523	10951	7385	60
H(13)	1032	9569	7998	66
H(15)	4021	8337	8124	70
H(16)	4534	9701	7502	64
H(113)	1358	7928	8558	114
H(114)	2487	8002	8806	114
H(17C)	2264	6992	8392	114
H(22)	978	8026	5426	82
H(23) -	738	7755	5111	96
H(25) -	1687	10841	5830	97
H(26)	12	11123	6143	85

**Tabela 24.** Ângulos de torção [°] para (3h).

---

N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	6.4(4)
C(21)-C(3)-C(4)-C(5)	-176.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	113.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-11.4(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-128.1(3)
O(5)-C(5)-C(6)-F(3)	-56.2(4)
N(1)-C(5)-C(6)-F(3)	66.9(4)
C(4)-C(5)-C(6)-F(3)	178.7(3)
O(5)-C(5)-C(6)-F(1)	-177.9(3)
N(1)-C(5)-C(6)-F(1)	-54.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-F(1)	56.9(4)
O(5)-C(5)-C(6)-F(2)	64.1(4)
N(1)-C(5)-C(6)-F(2)	-172.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)-F(2)	-61.0(4)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-2.1(6)
S(1)-C(11)-C(12)-C(13)	176.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.3(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.9(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	-177.1(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-2.3(6)
C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	176.7(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.5(6)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	1.7(6)
S(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-177.1(3)
N(2)-C(3)-C(21)-C(22)	179.1(4)
C(4)-C(3)-C(21)-C(22)	2.1(6)
N(2)-C(3)-C(21)-C(26)	2.1(6)
C(4)-C(3)-C(21)-C(26)	-174.9(4)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.2(7)
C(3)-C(21)-C(22)-C(23)	-177.2(4)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.3(8)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.7(8)

---

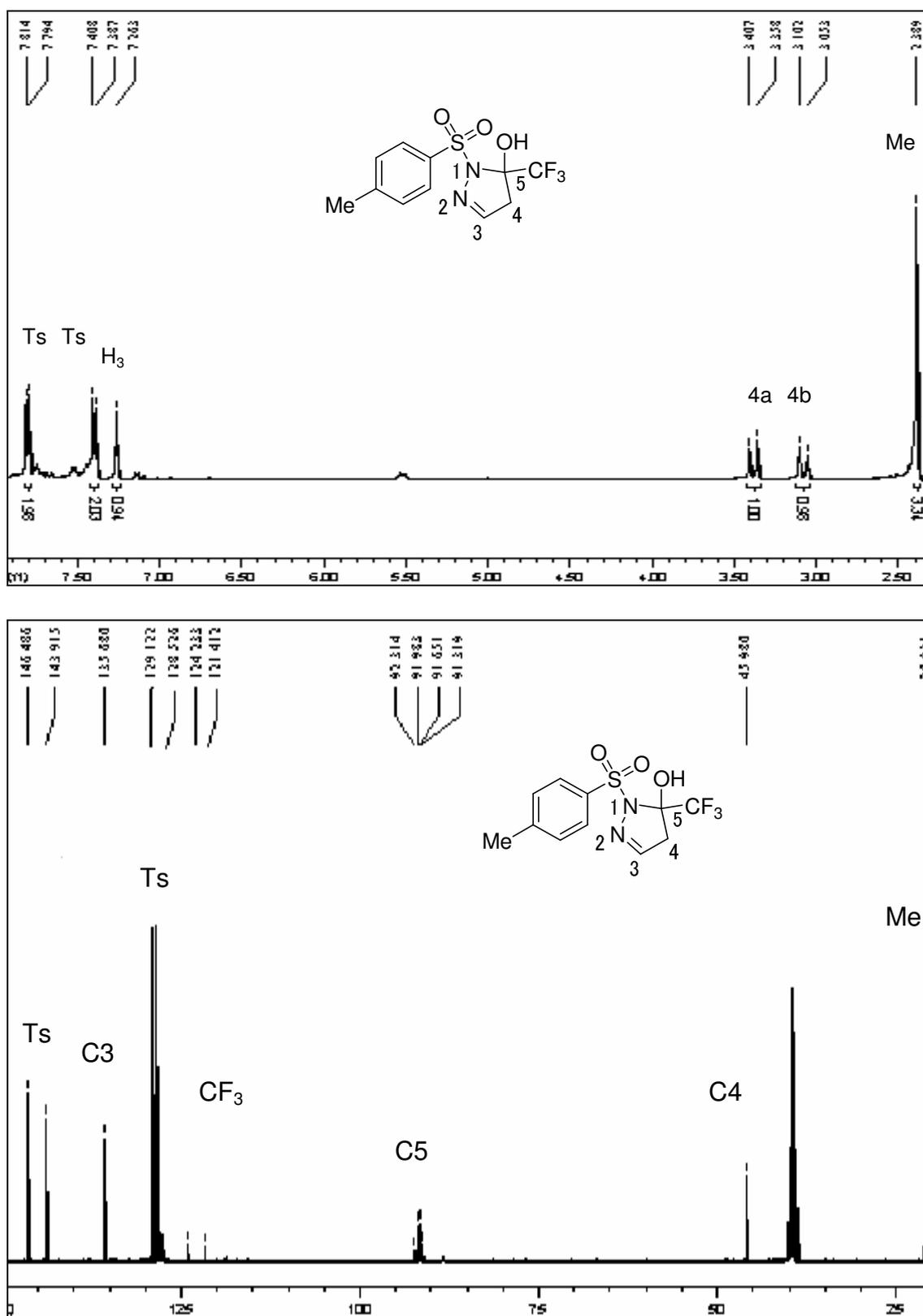
C(22)-C(23)-C(24)-F(24)	179.4(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.6(8)
F(24)-C(24)-C(25)-C(26)	-179.3(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.1(8)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.2(7)
C(3)-C(21)-C(26)-C(25)	177.3(4)
O(5)-C(5)-N(1)-N(2)-	112.3(3)
C(6)-C(5)-N(1)-N(2)	130.2(3)
C(4)-C(5)-N(1)-N(2)	13.6(3)
O(5)-C(5)-N(1)-S(1)	26.1(4)
C(6)-C(5)-N(1)-S(1)-	91.4(3)
C(4)-C(5)-N(1)-S(1)	152.0(2)
C(21)-C(3)-N(2)-N(1)	-175.1(3)
C(4)-C(3)-N(2)-N(1)	2.2(4)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)-	10.4(4)
S(1)-N(1)-N(2)-C(3)-	154.5(2)
N(2)-N(1)-S(1)-O(1)-	172.3(2)
C(5)-N(1)-S(1)-O(1)	49.9(3)
N(2)-N(1)-S(1)-O(2)-	45.0(3)
C(5)-N(1)-S(1)-O(2)	177.1(3)
N(2)-N(1)-S(1)-C(11)	70.4(2)
C(5)-N(1)-S(1)-C(11)	-67.5(3)
C(16)-C(11)-S(1)-O(1)	-15.0(4)
C(12)-C(11)-S(1)-O(1)	166.2(3)
C(16)-C(11)-S(1)-O(2)	-147.4(3)
C(12)-C(11)-S(1)-O(2)	33.7(3)
C(16)-C(11)-S(1)-N(1)	99.8(3)
C(12)-C(11)-S(1)-N(1)	-79.0(3)

---

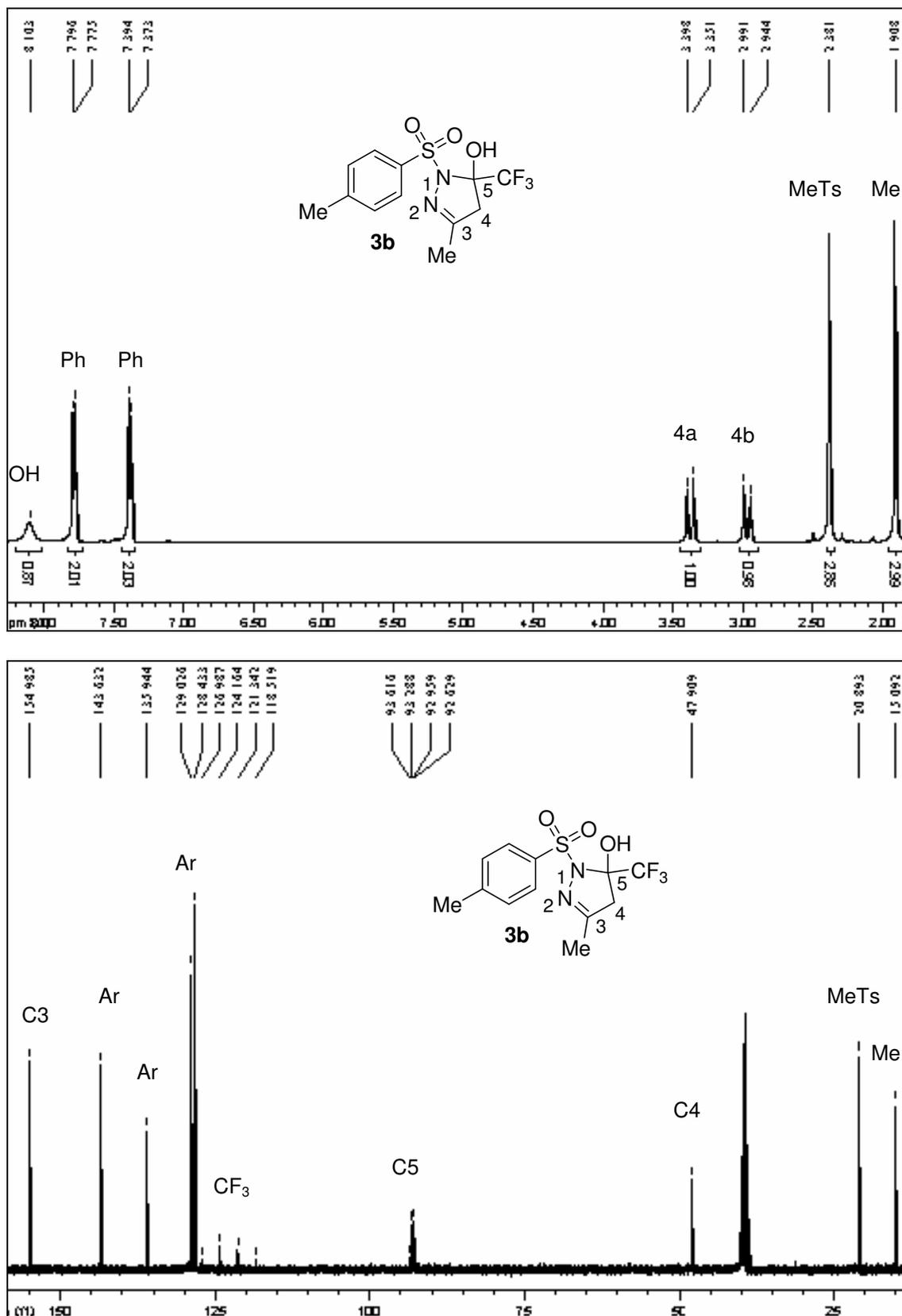
Simetria de transformação usada para gerar átomos equivalentes:

(i)  $\frac{1}{2} -x, \frac{1}{2} -y, z$

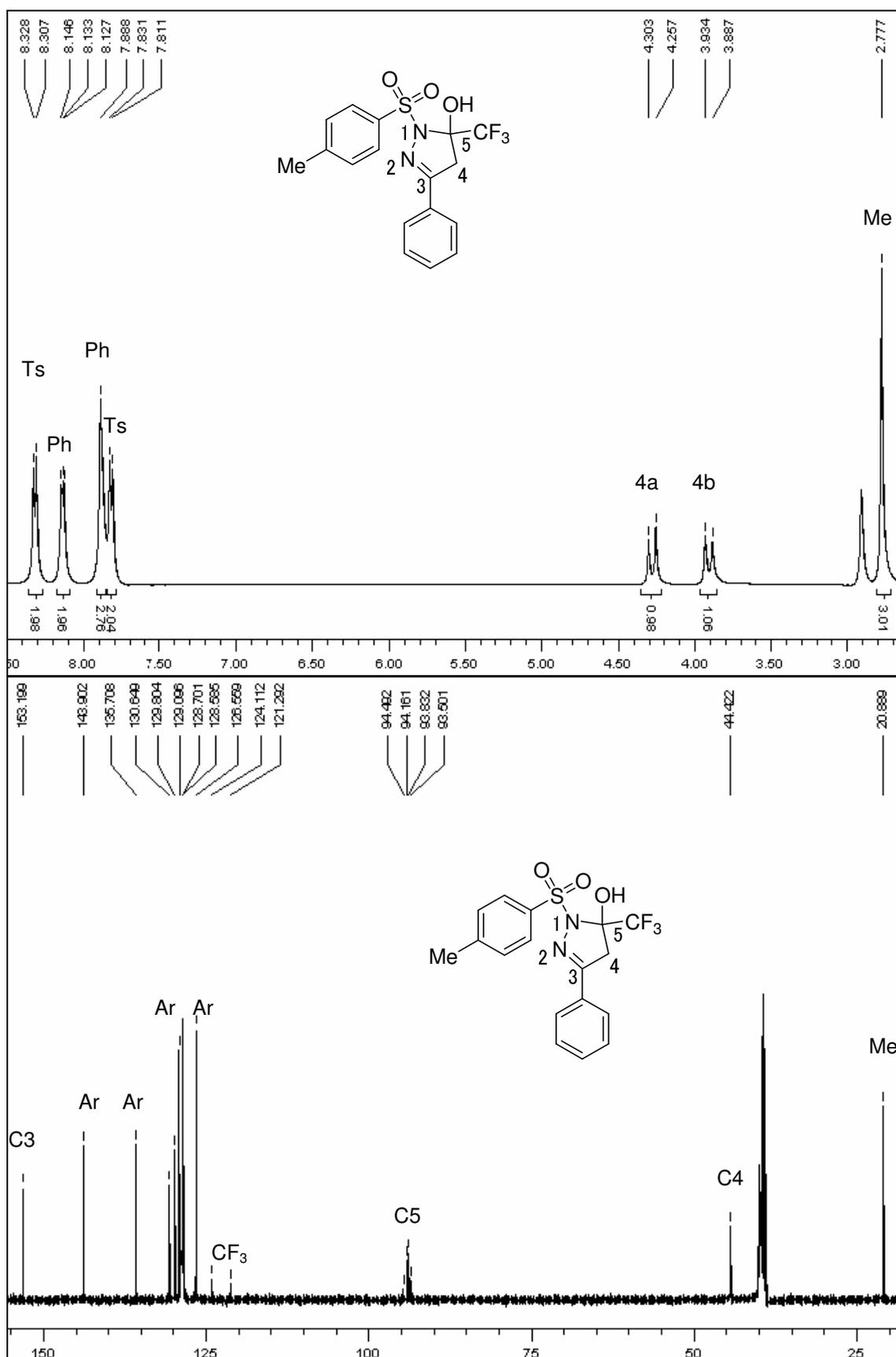
**ANEXO II**  
**ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E  $^{13}\text{C}$  DOS COMPOSTOS OBTIDOS**



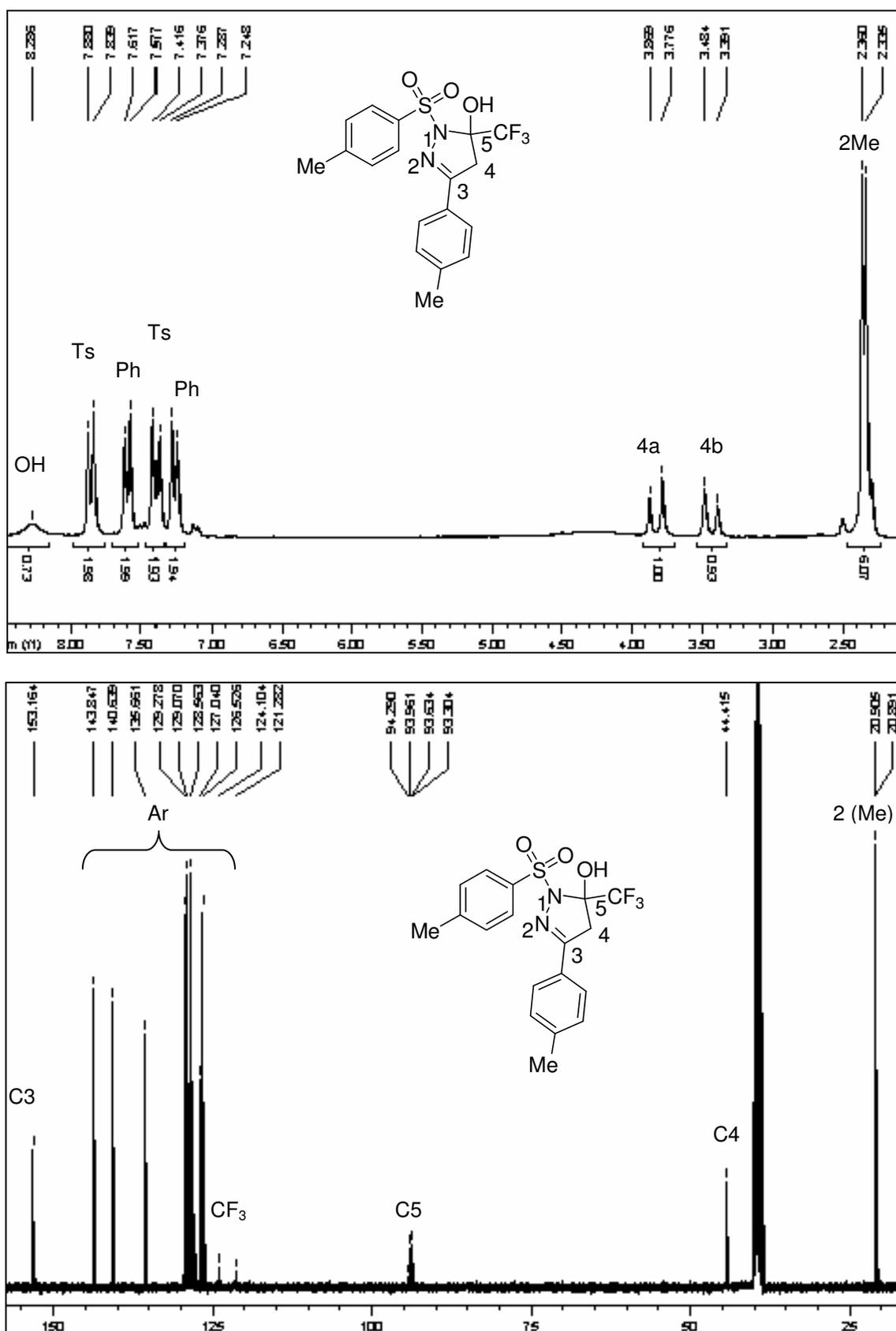
**Figura 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3a**).



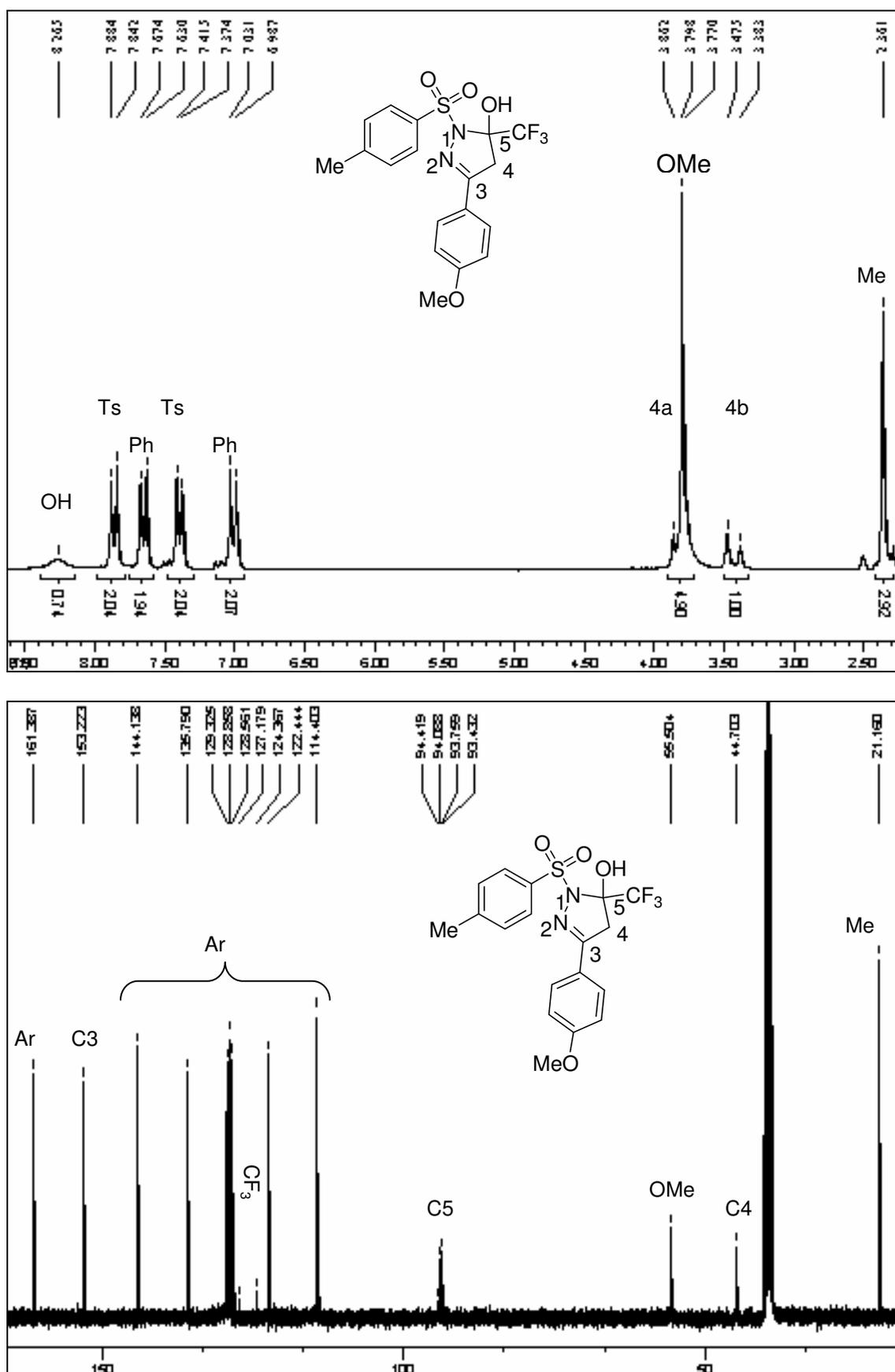
**Figura 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-metil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3b**).



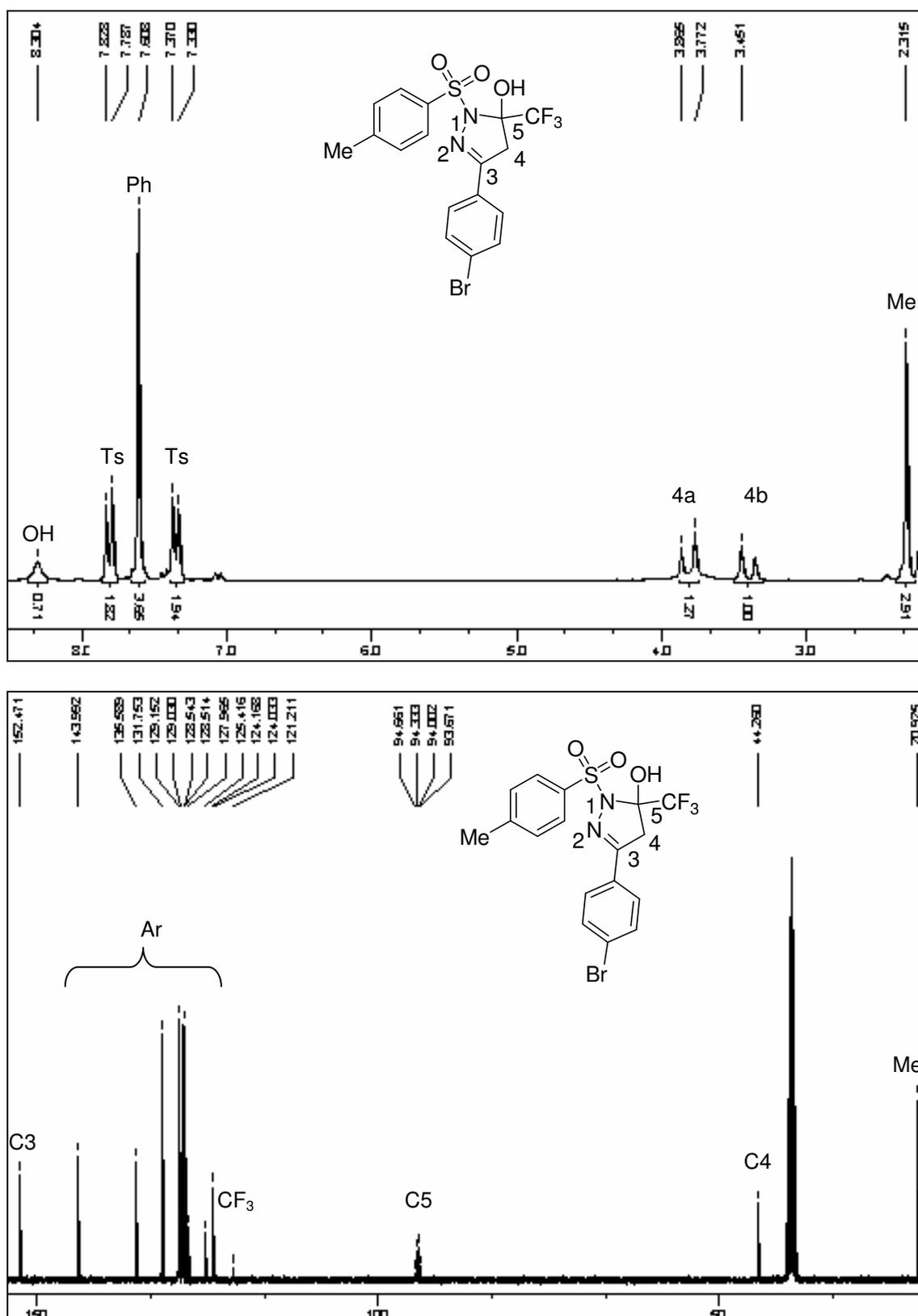
**Figura 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3c**).



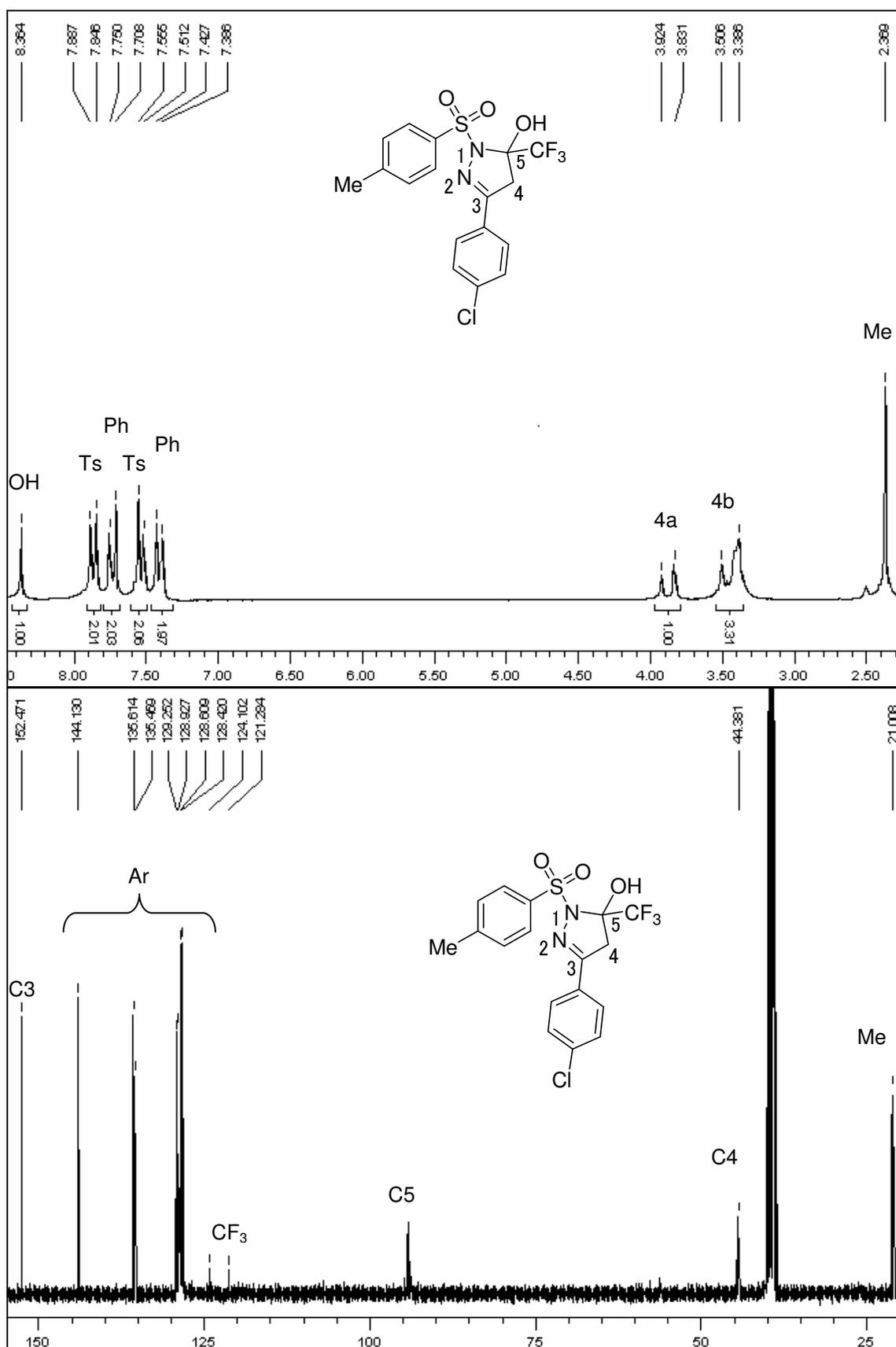
**Figura 5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**3d**).



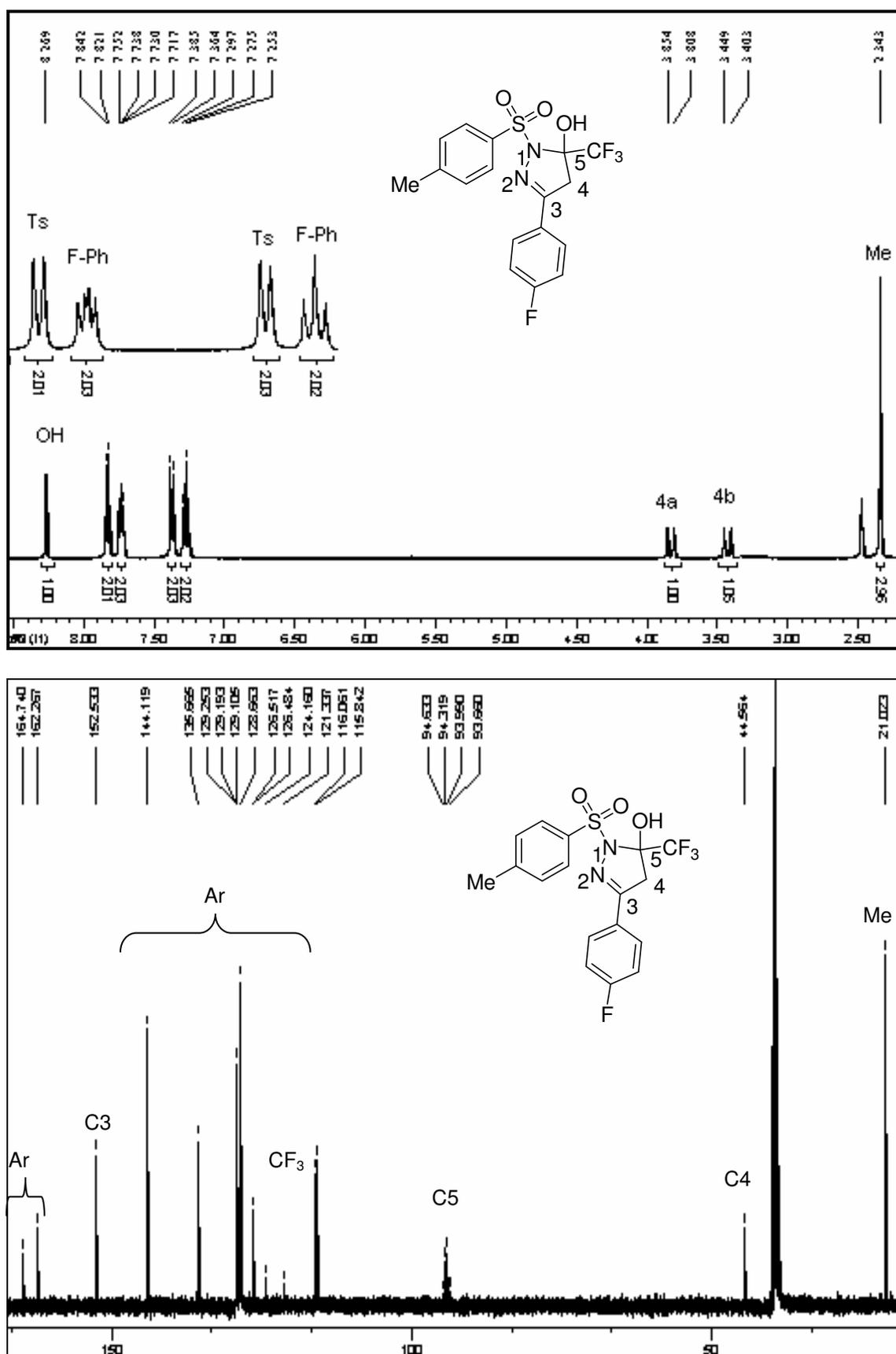
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-metoxifenil)-5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**3e**).



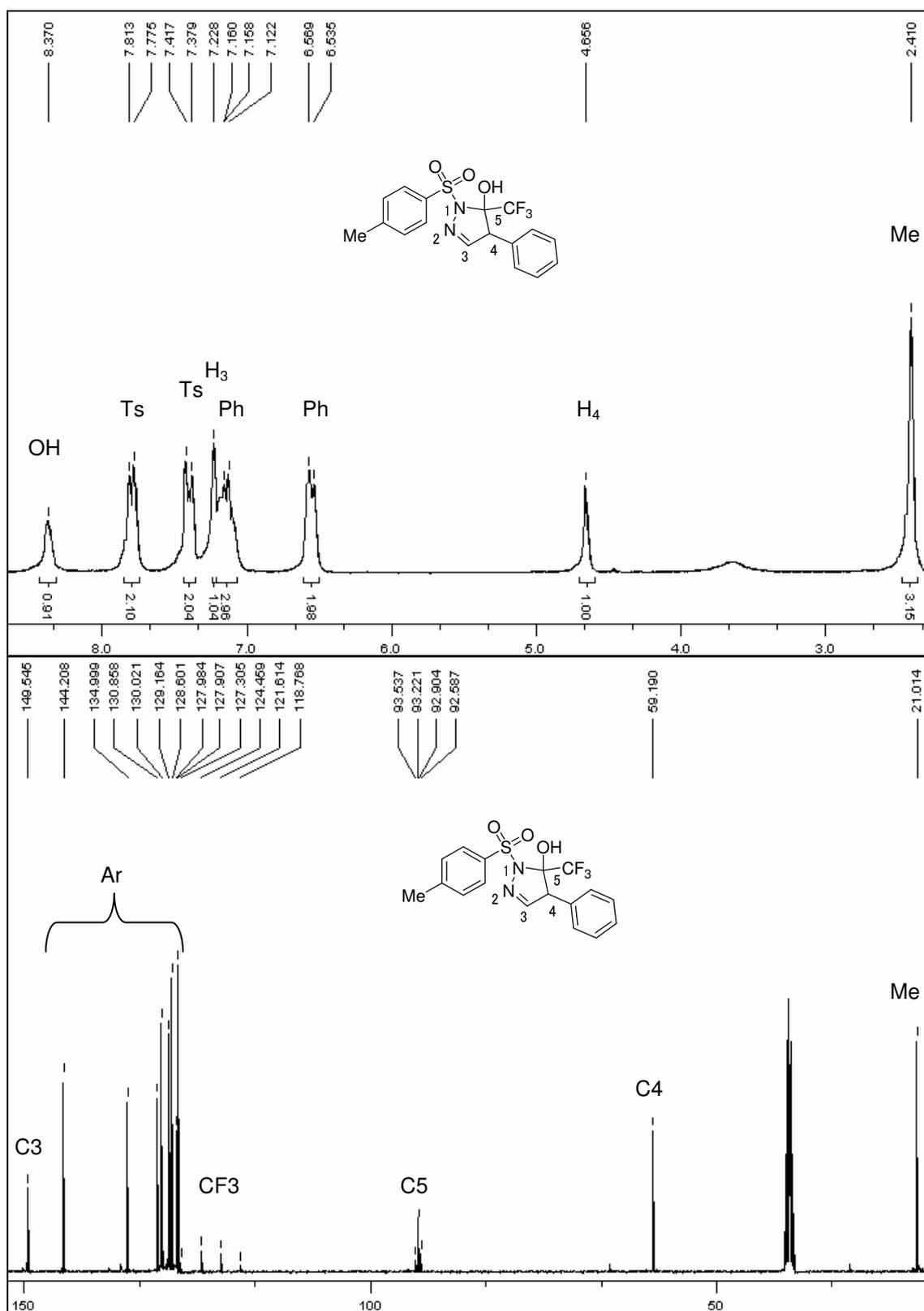
**Figura 7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**3f**).



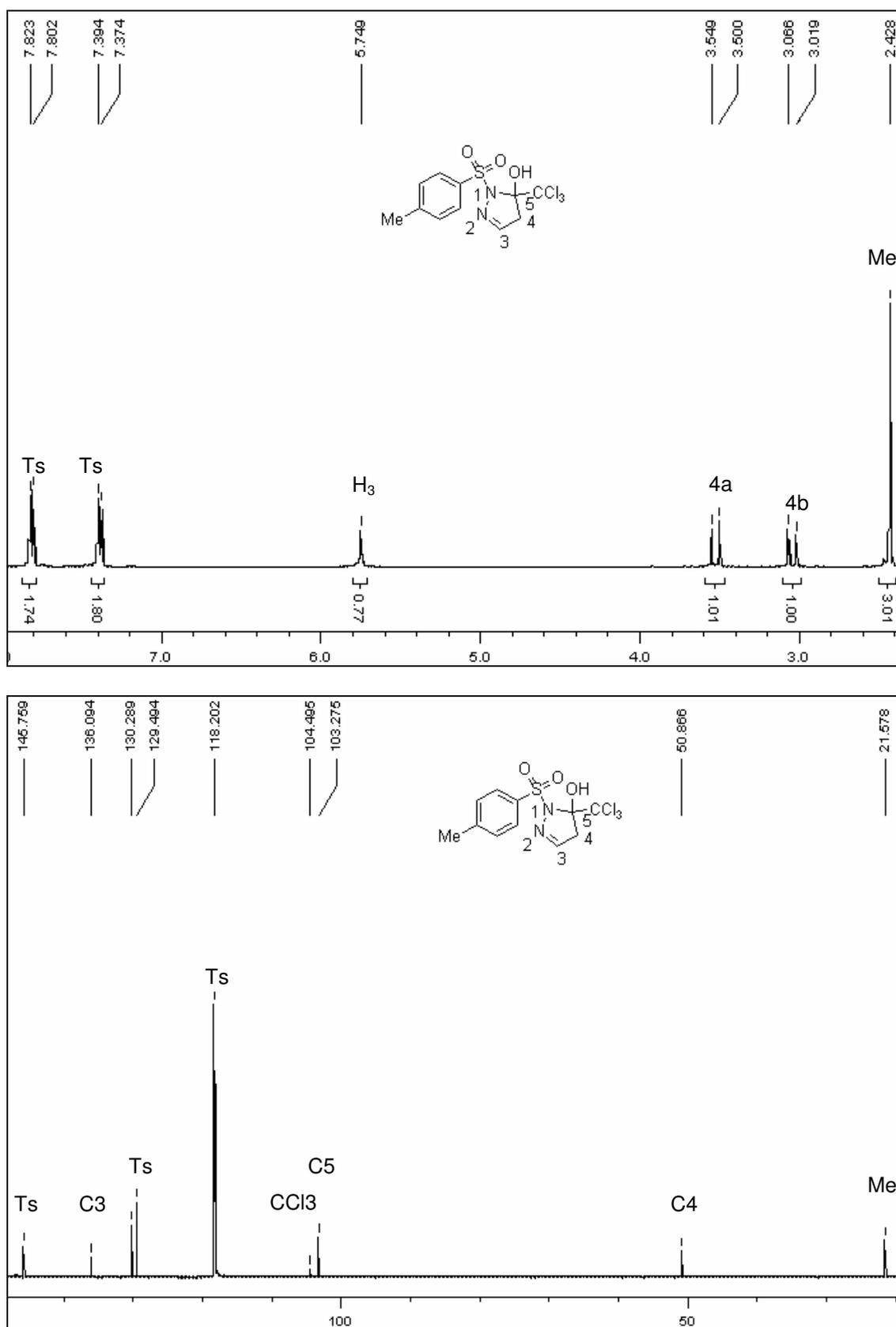
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  do composto 3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-dihidro-1H-1-tosilpirazol (**3g**).



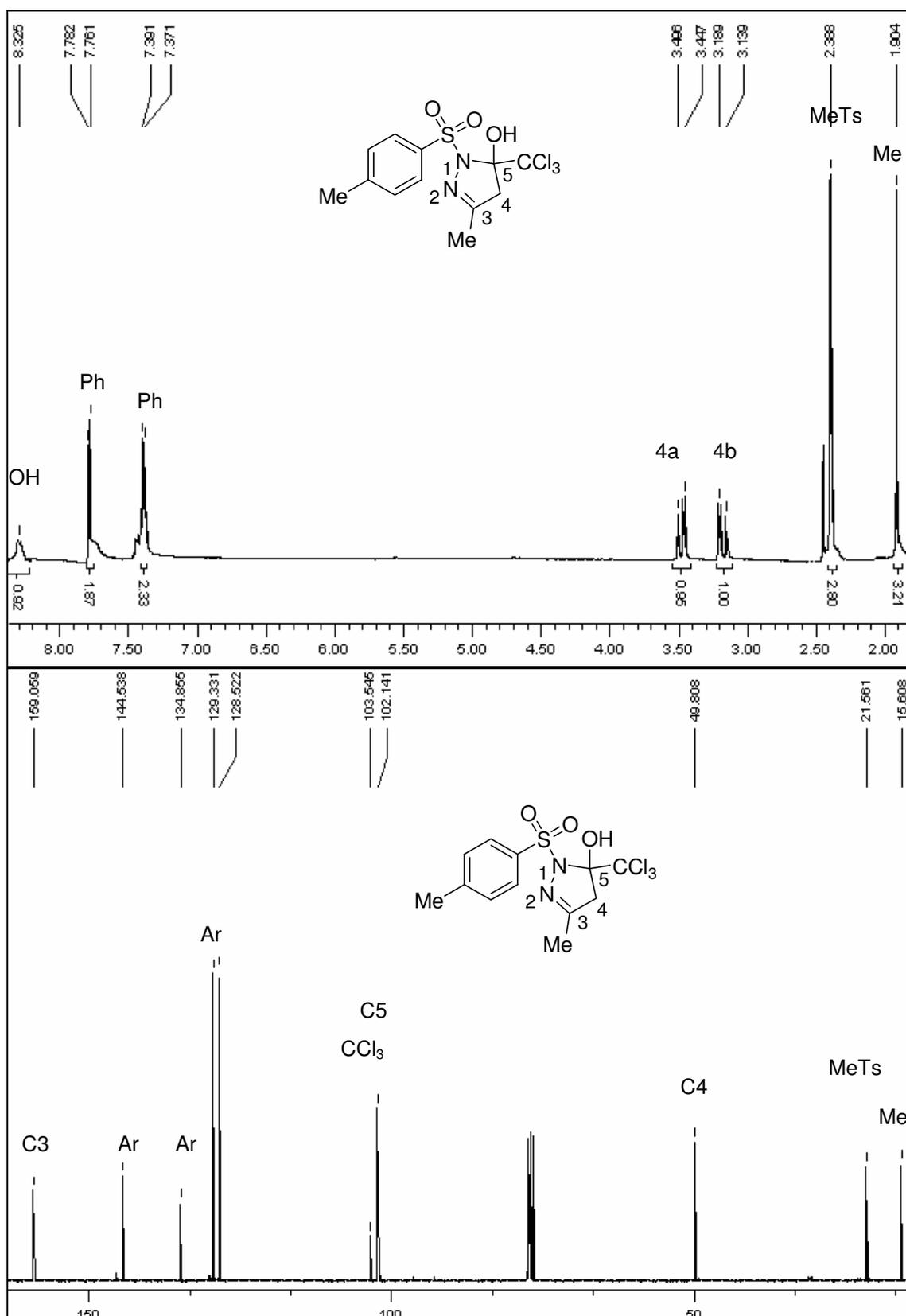
**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**3h**).

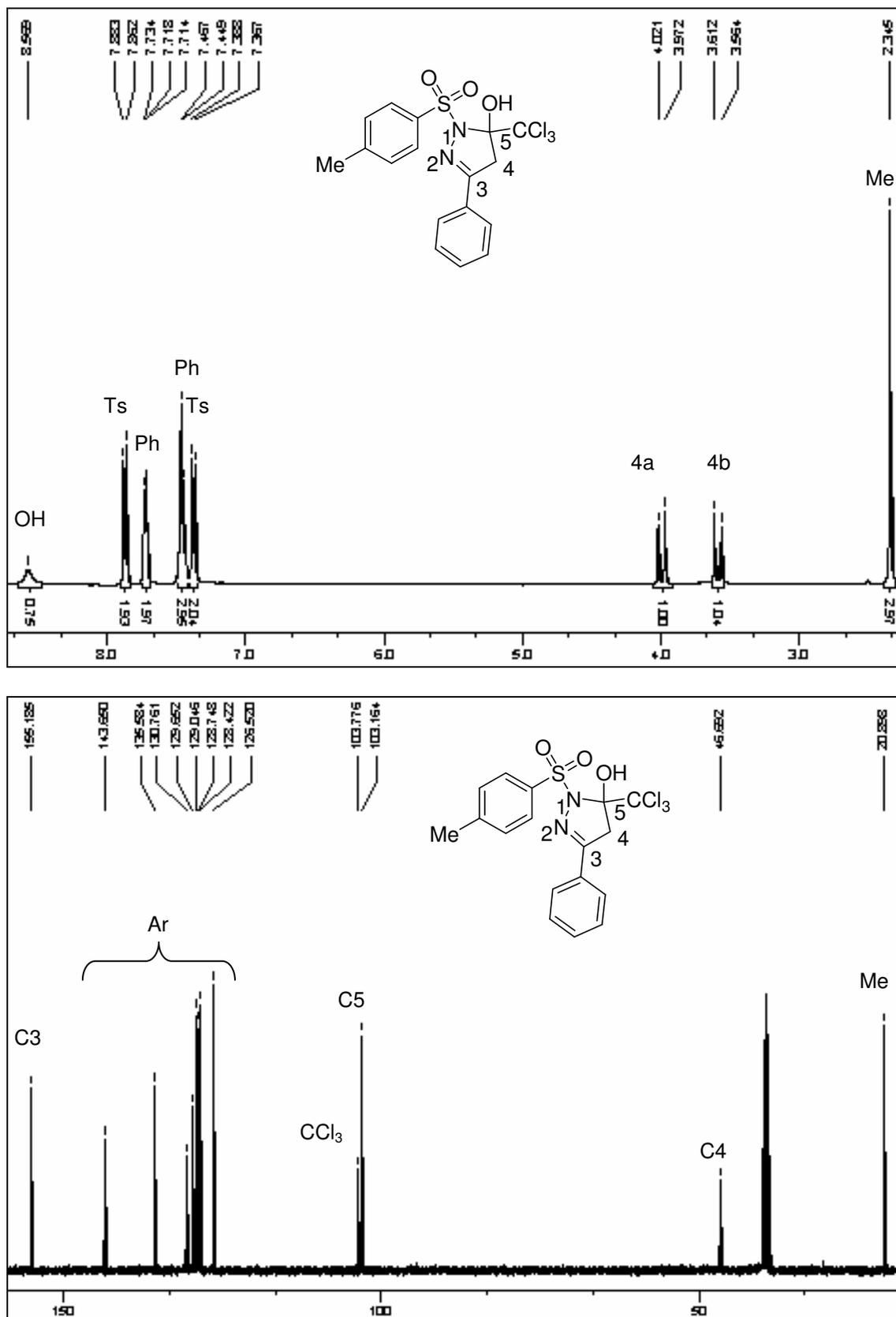


**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 4-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**3i**).

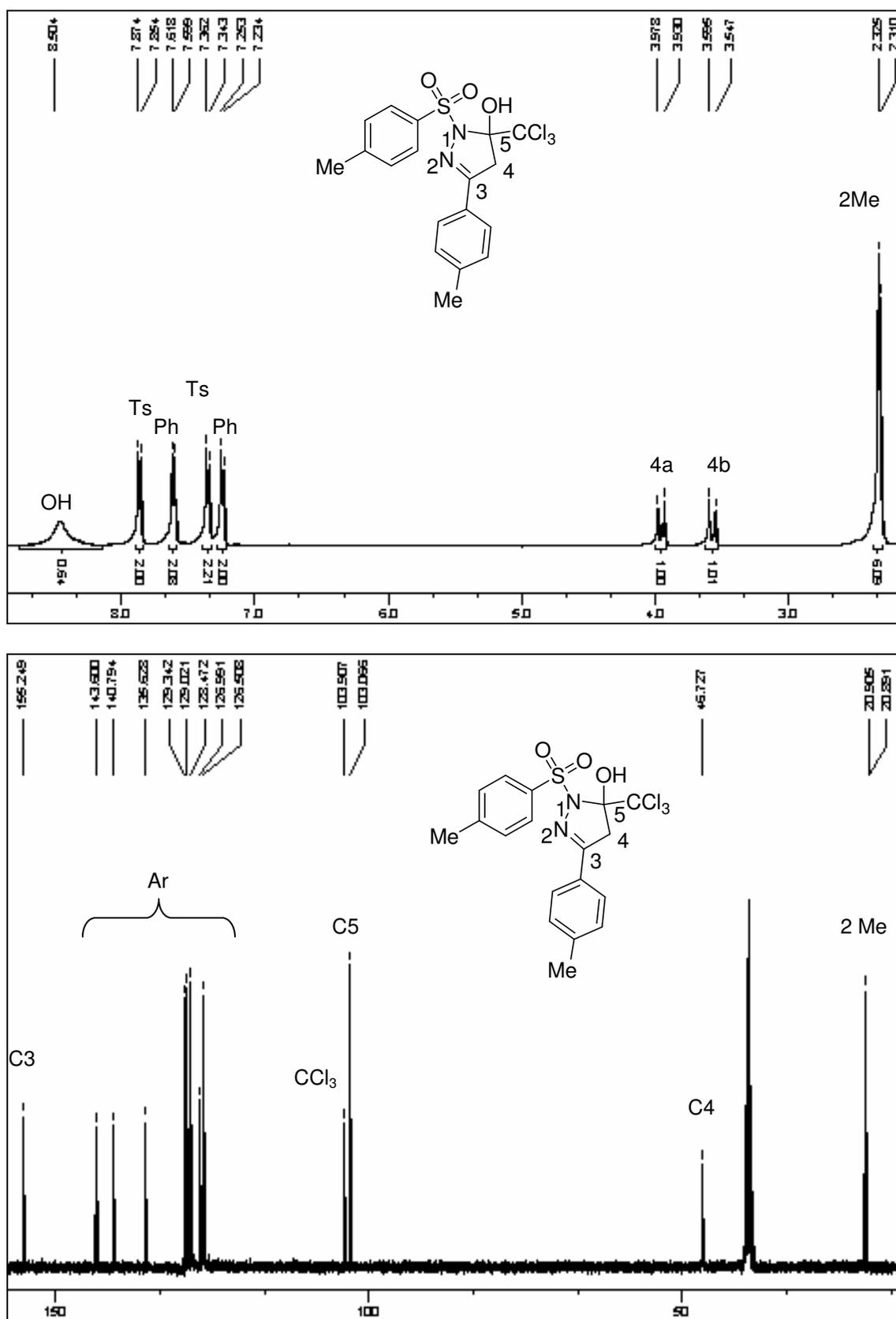


**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CD}_3\text{CN}$  do composto 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**4a**).

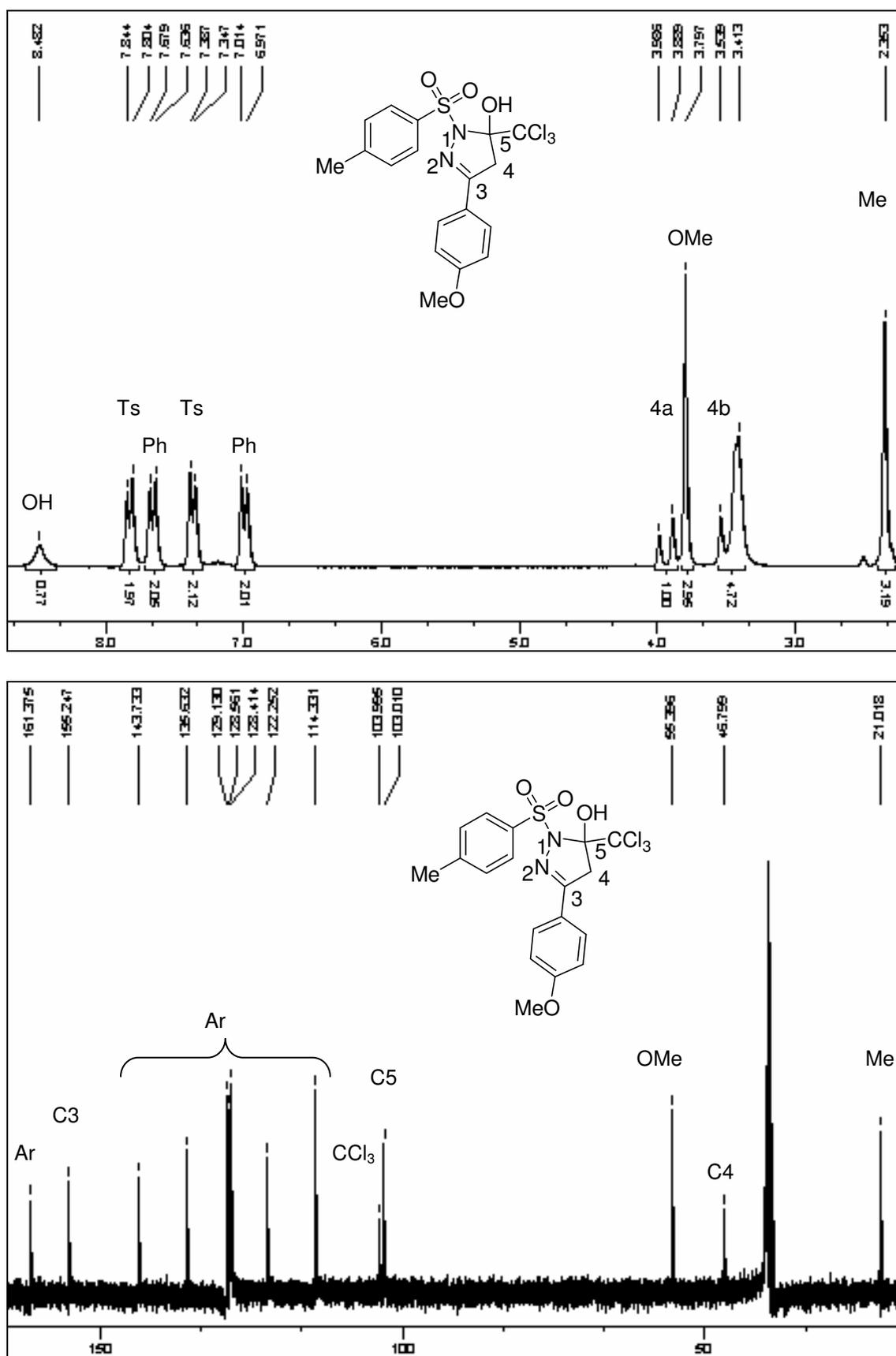




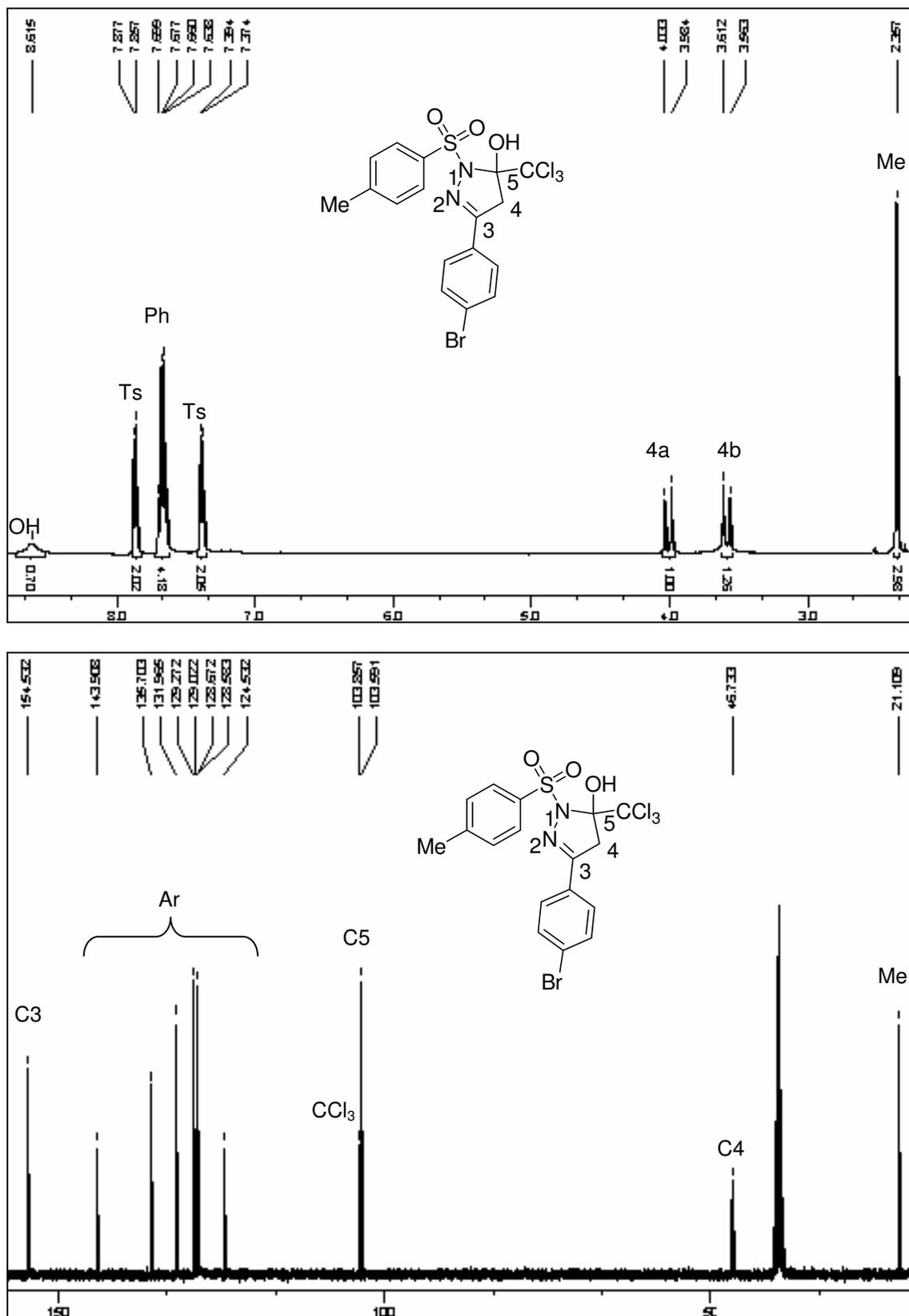
**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  do composto 3-fenil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**4c**).



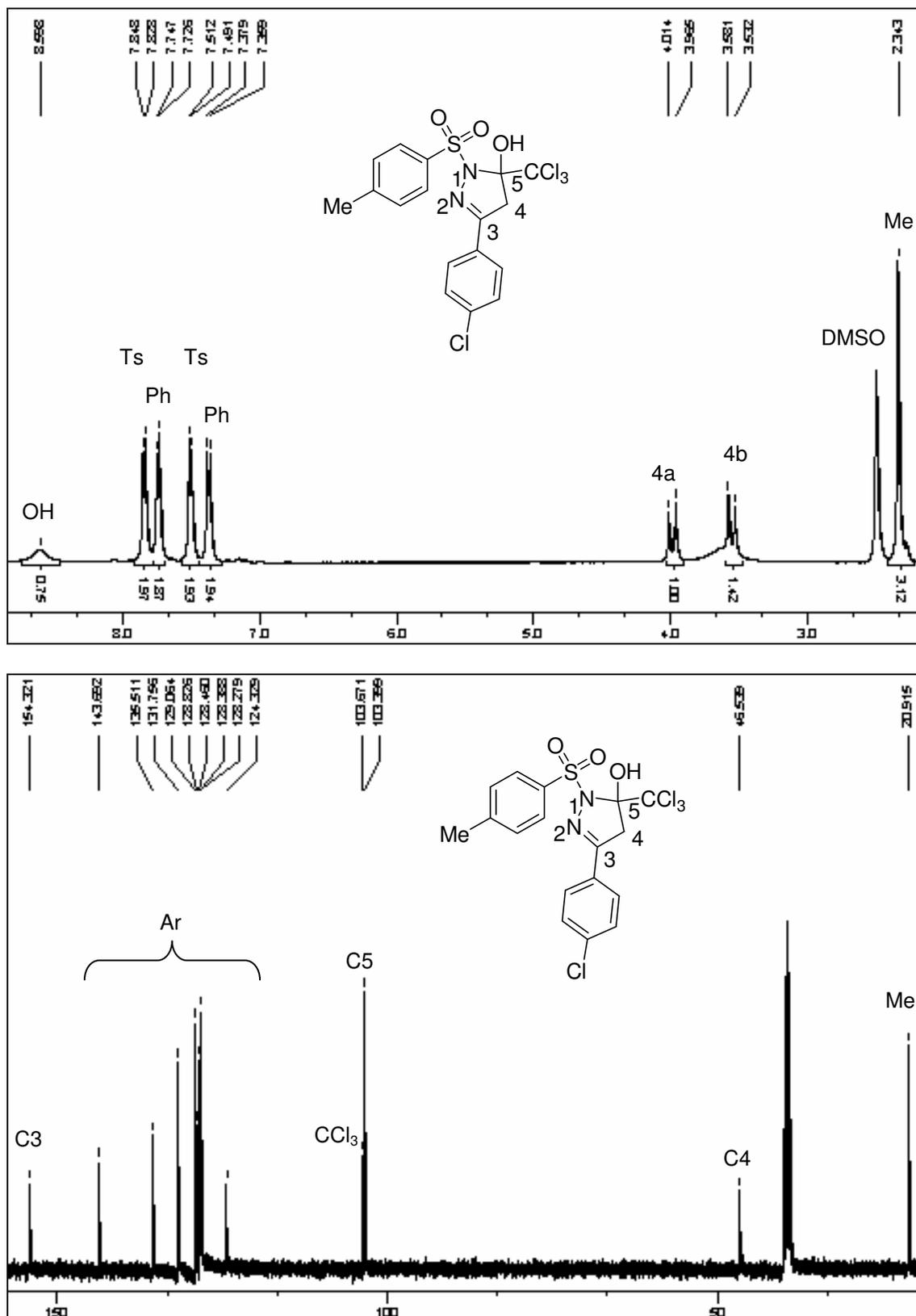
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**4d**).



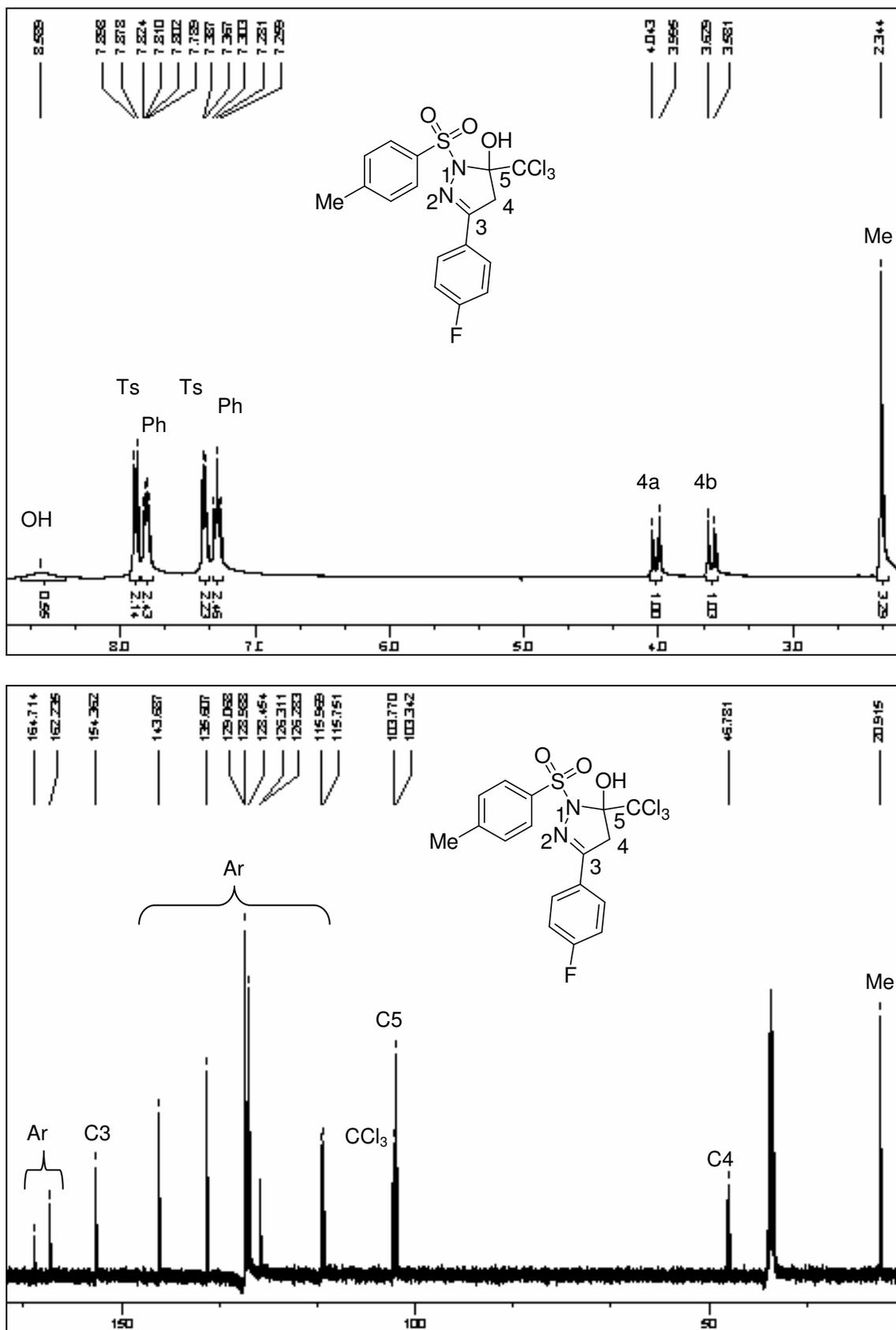
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**4e**).



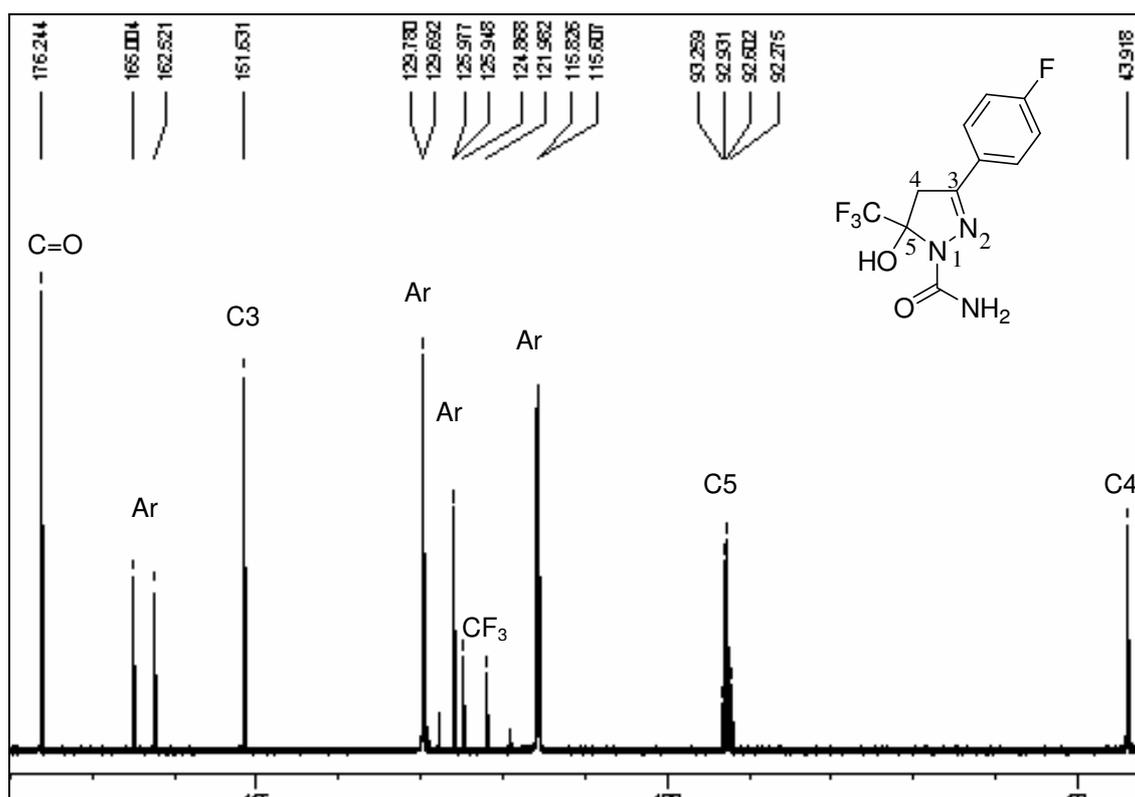
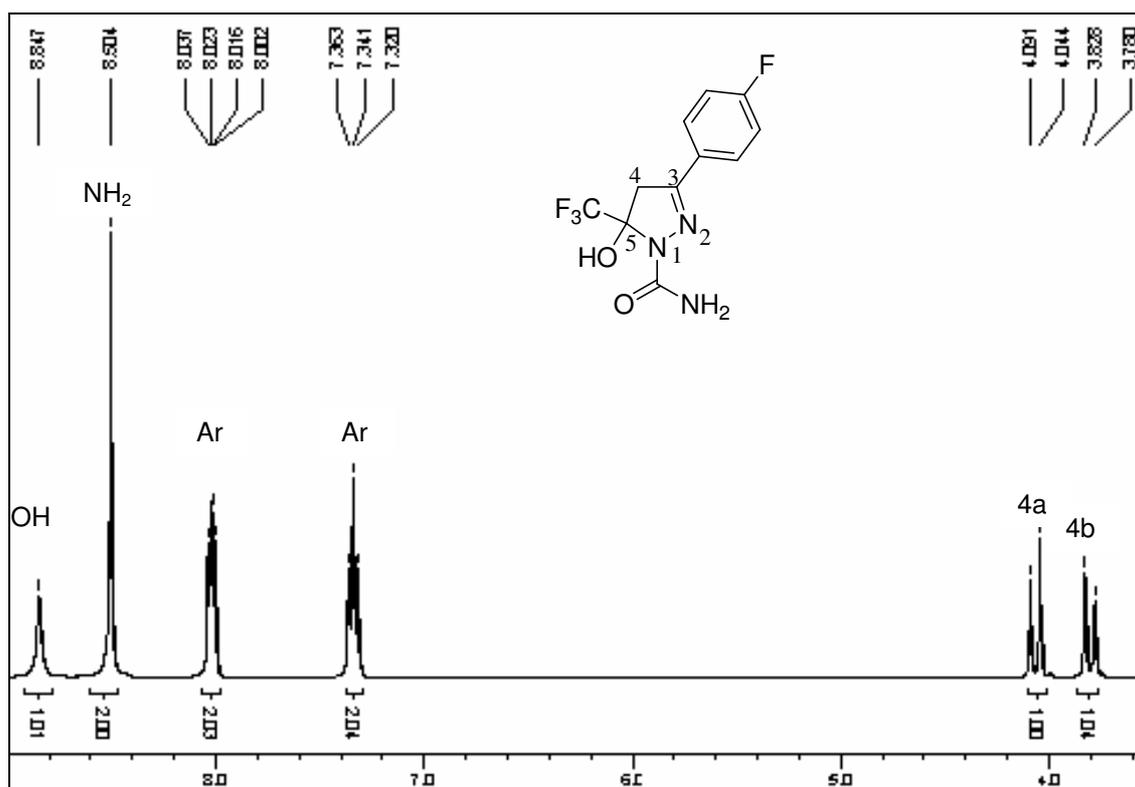
**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**4f**).



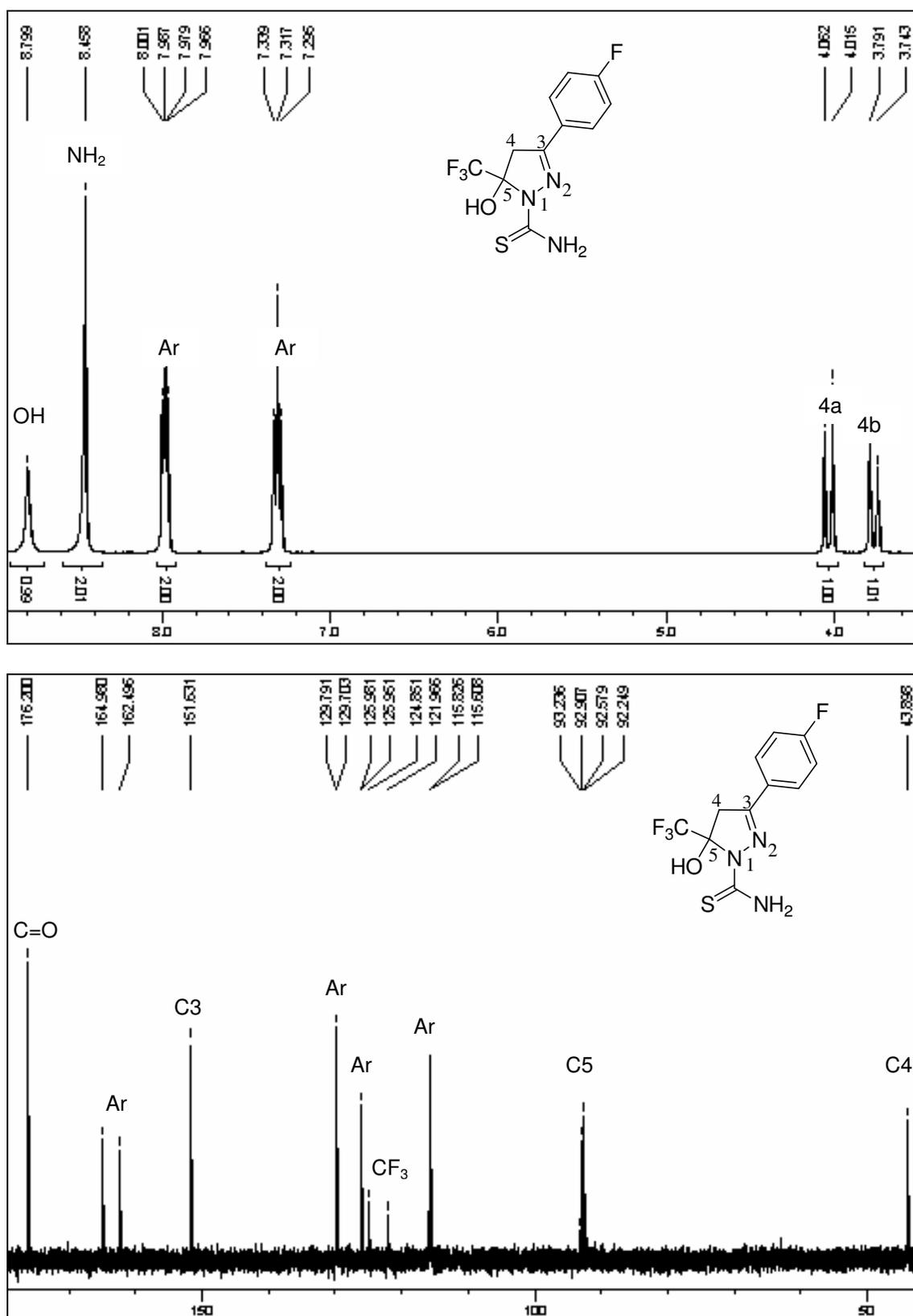
**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**4g**).



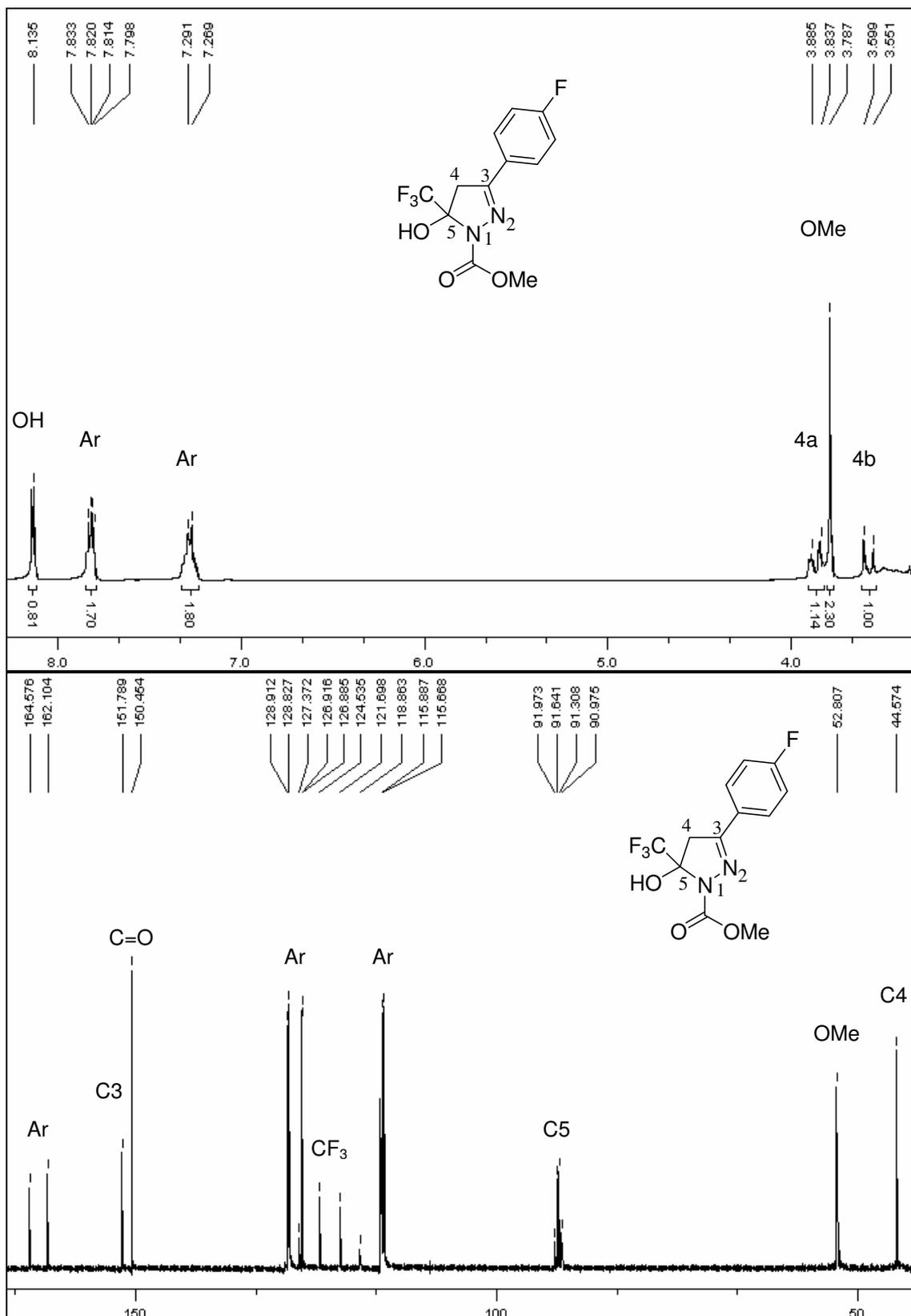
**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-dihidro-1H-1-tosilpirazol (**4h**).



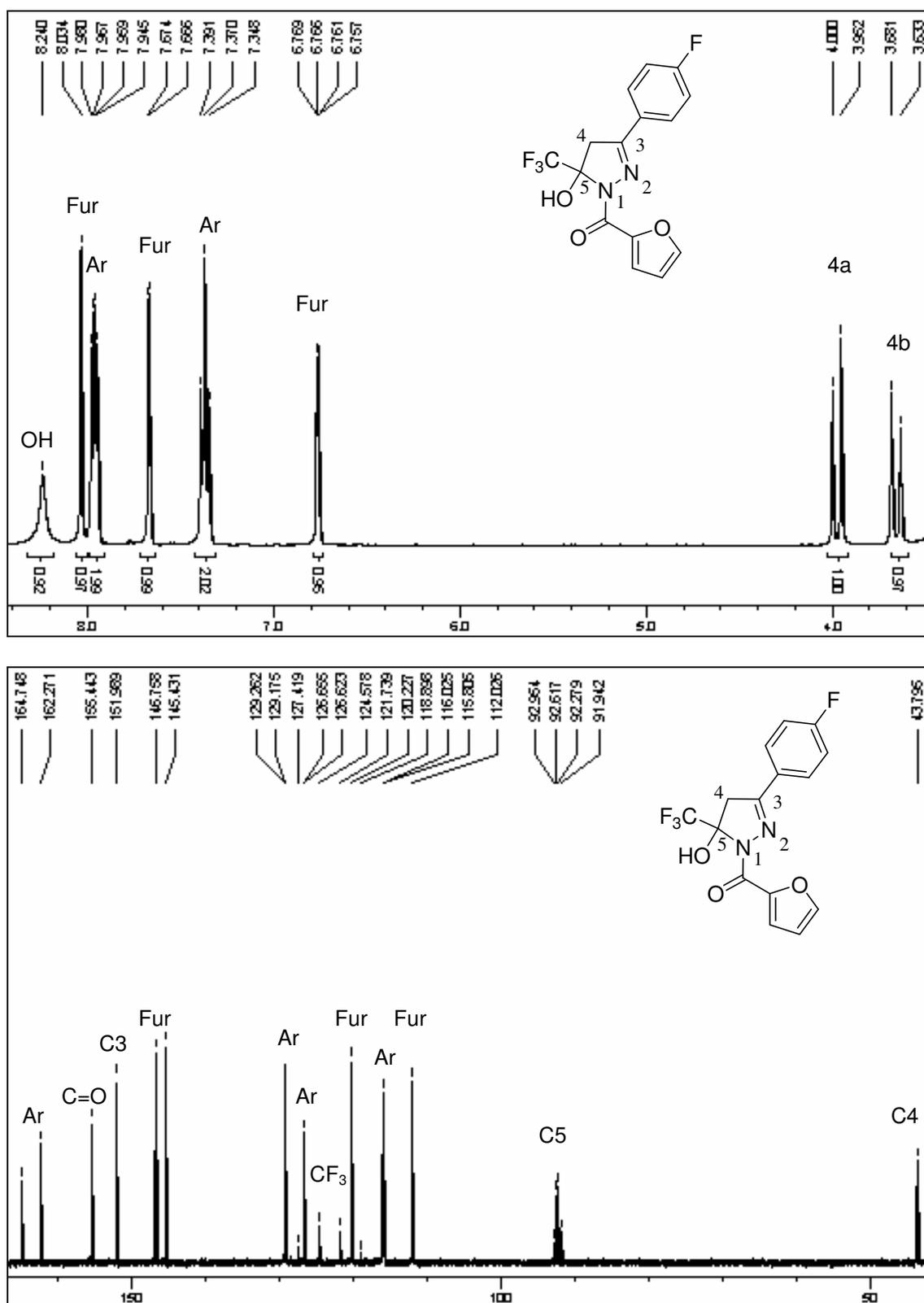
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  do composto **3**-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida (**5**).



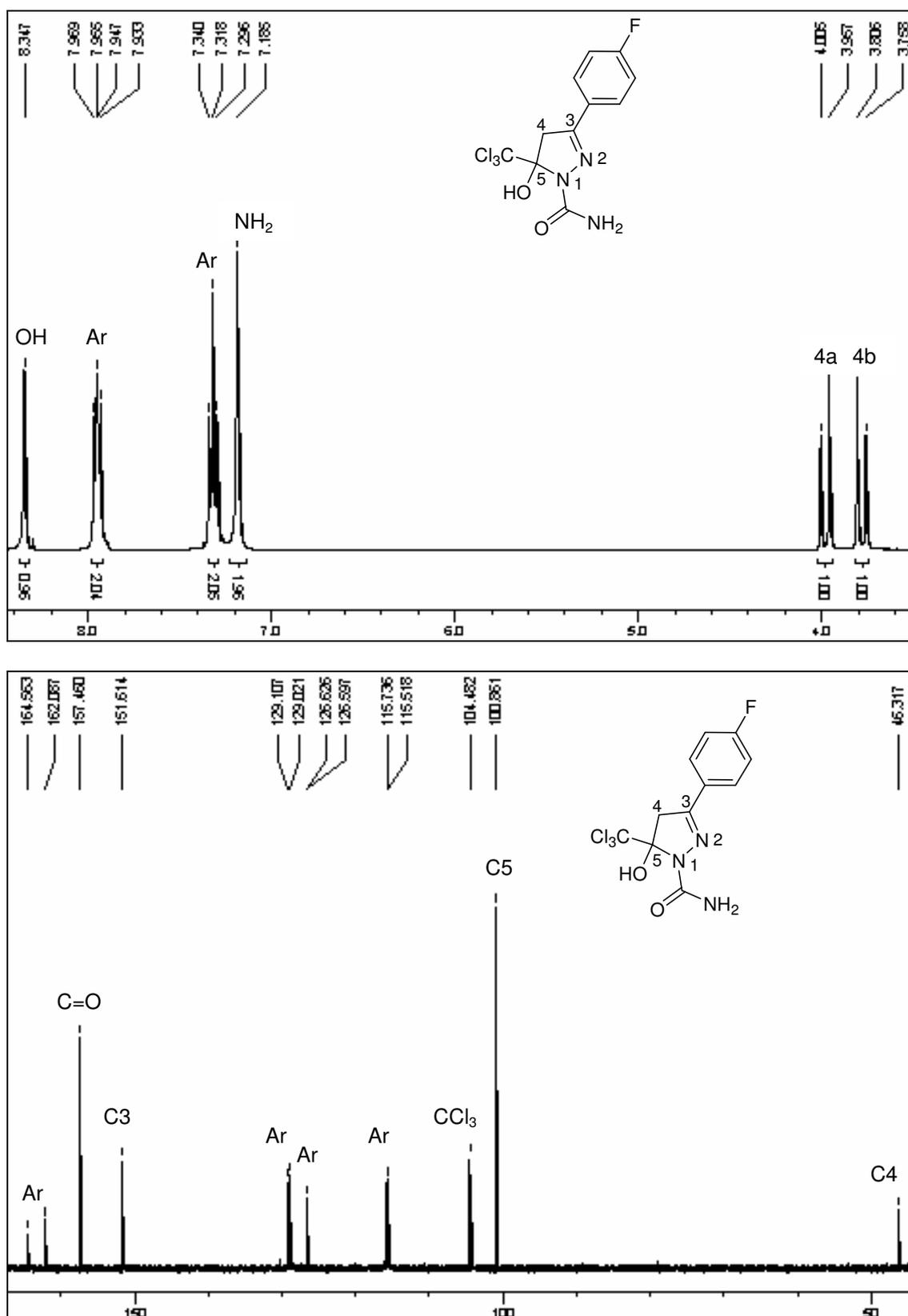
**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxiamida (**6**).



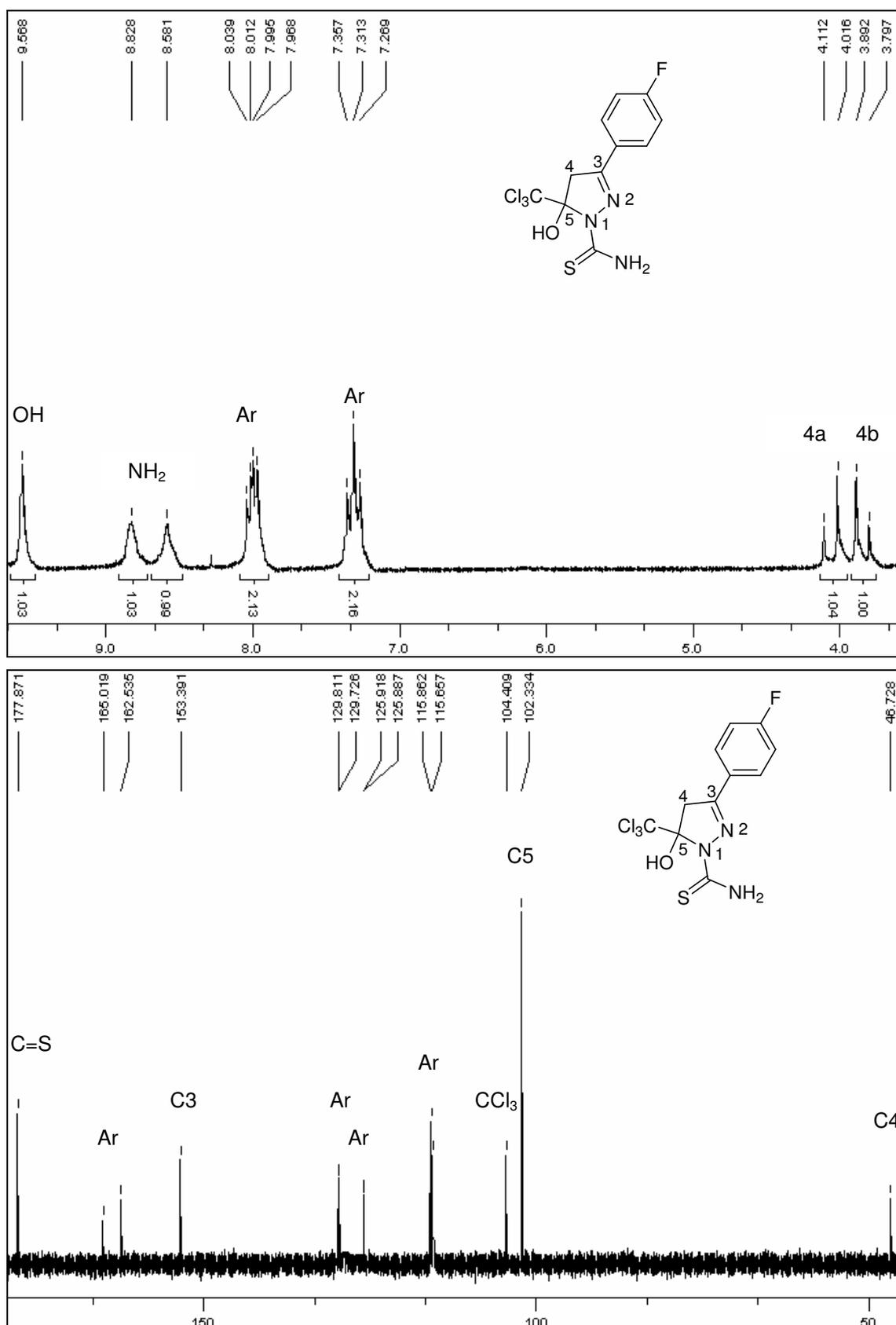
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)- 5- trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxilato de metila (7).

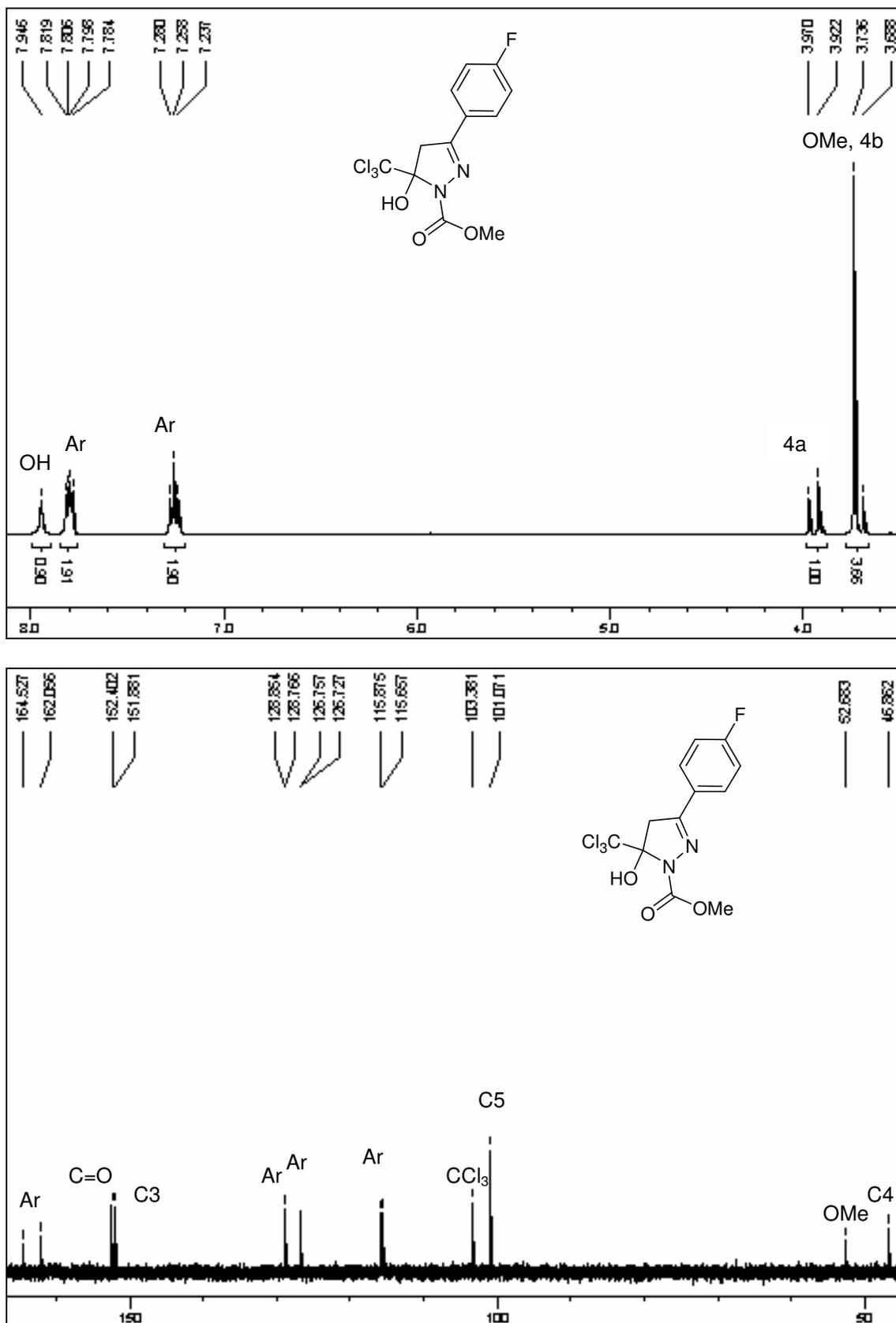


**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**8**).

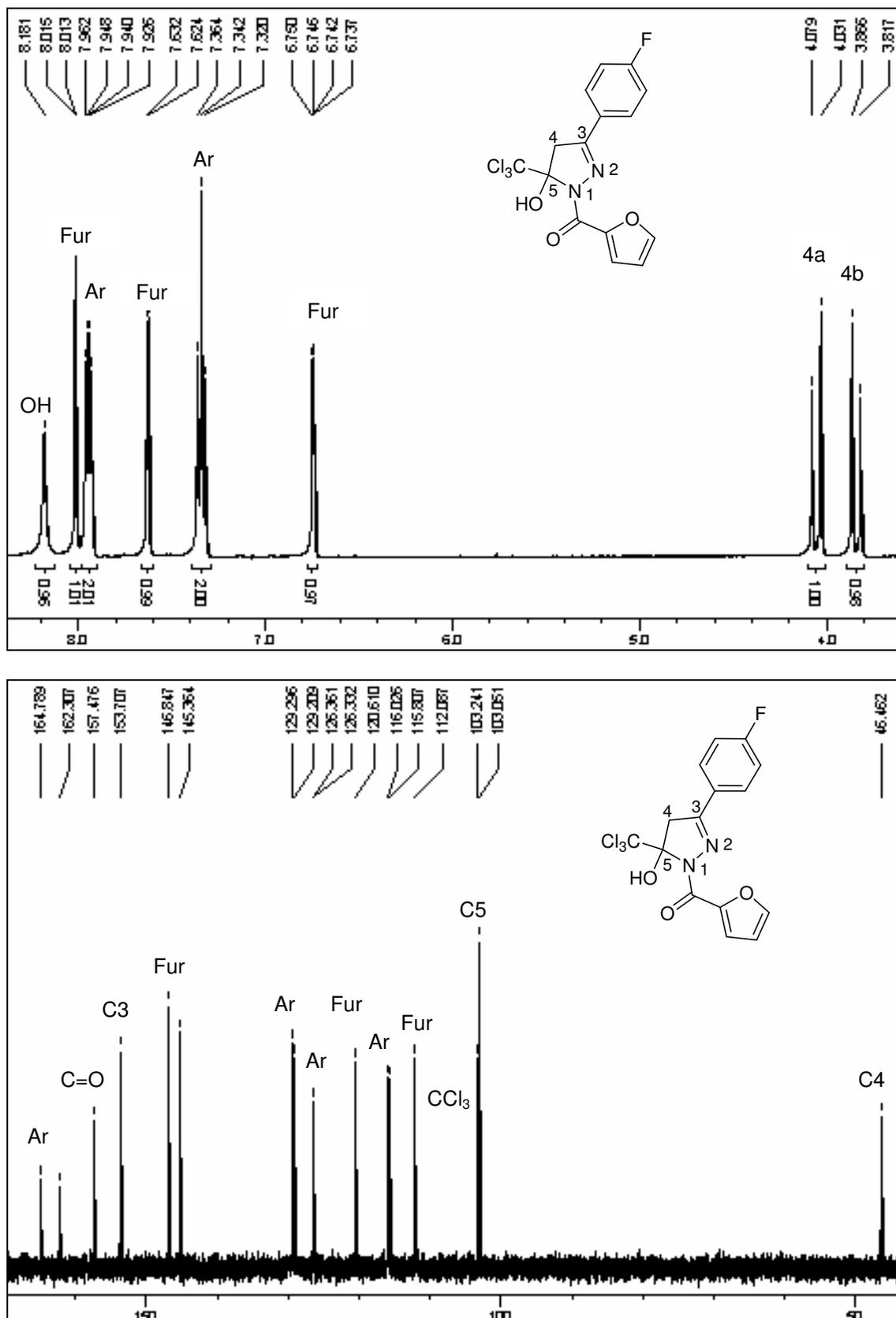


**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**9**).

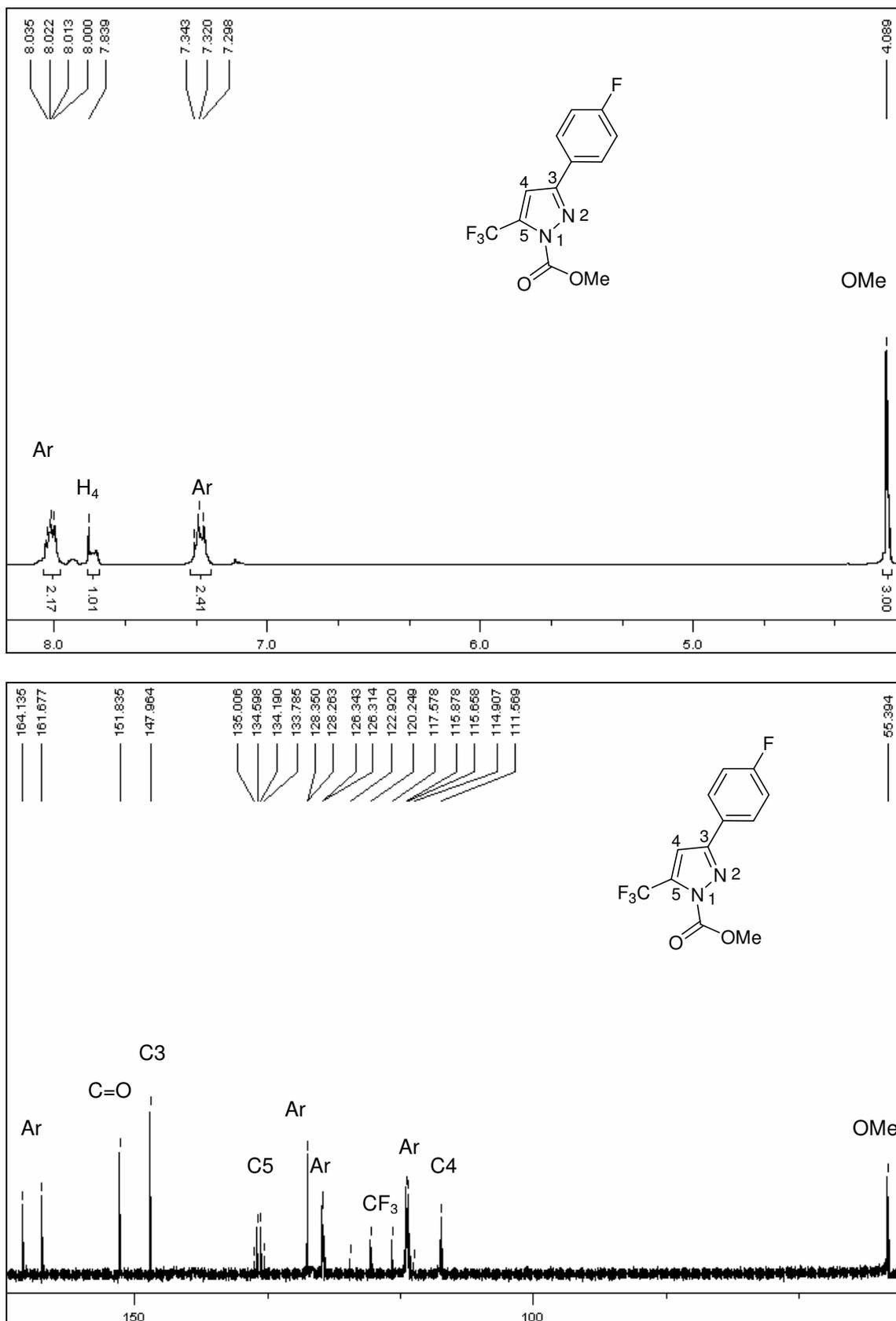




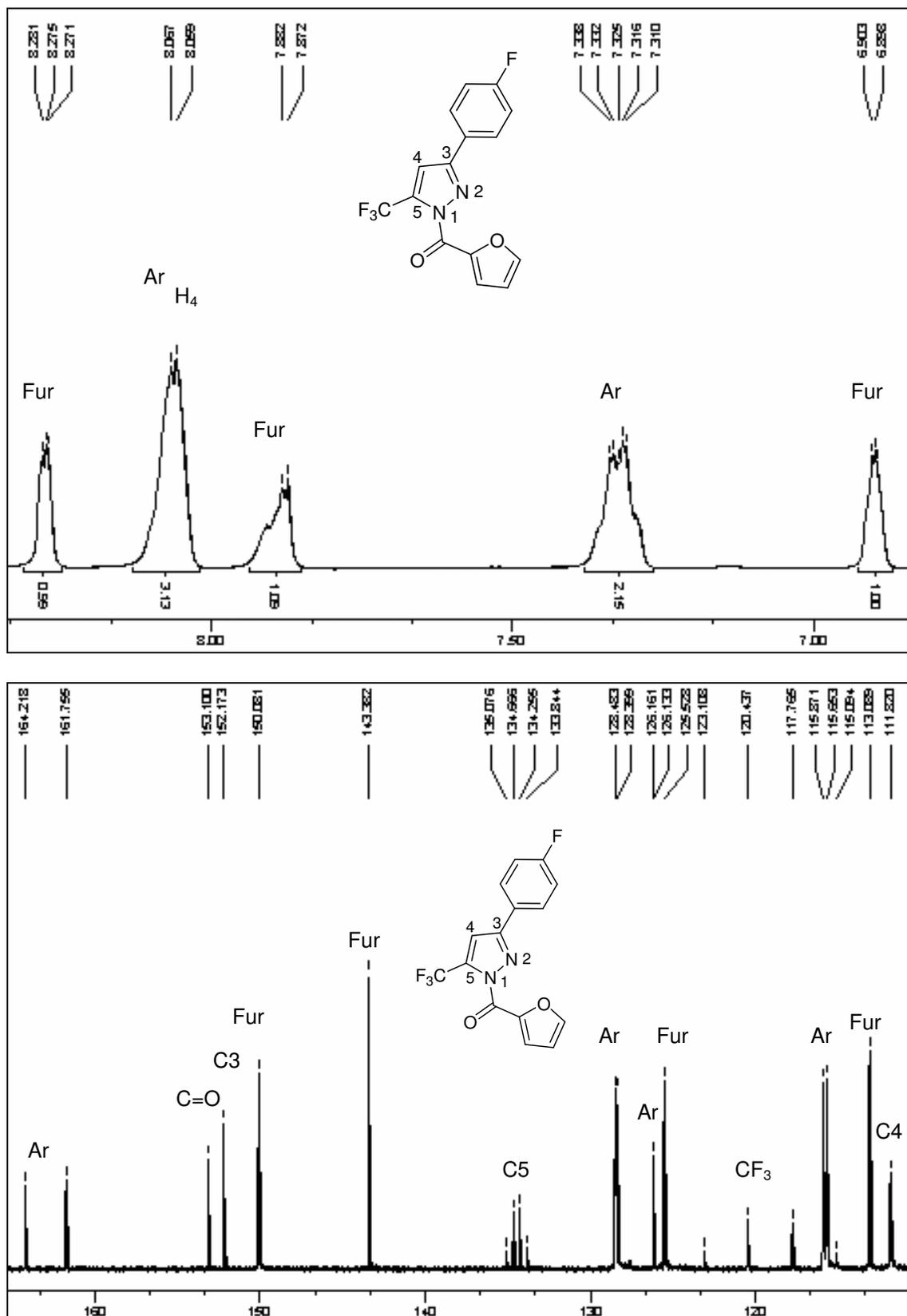
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de metila (11).

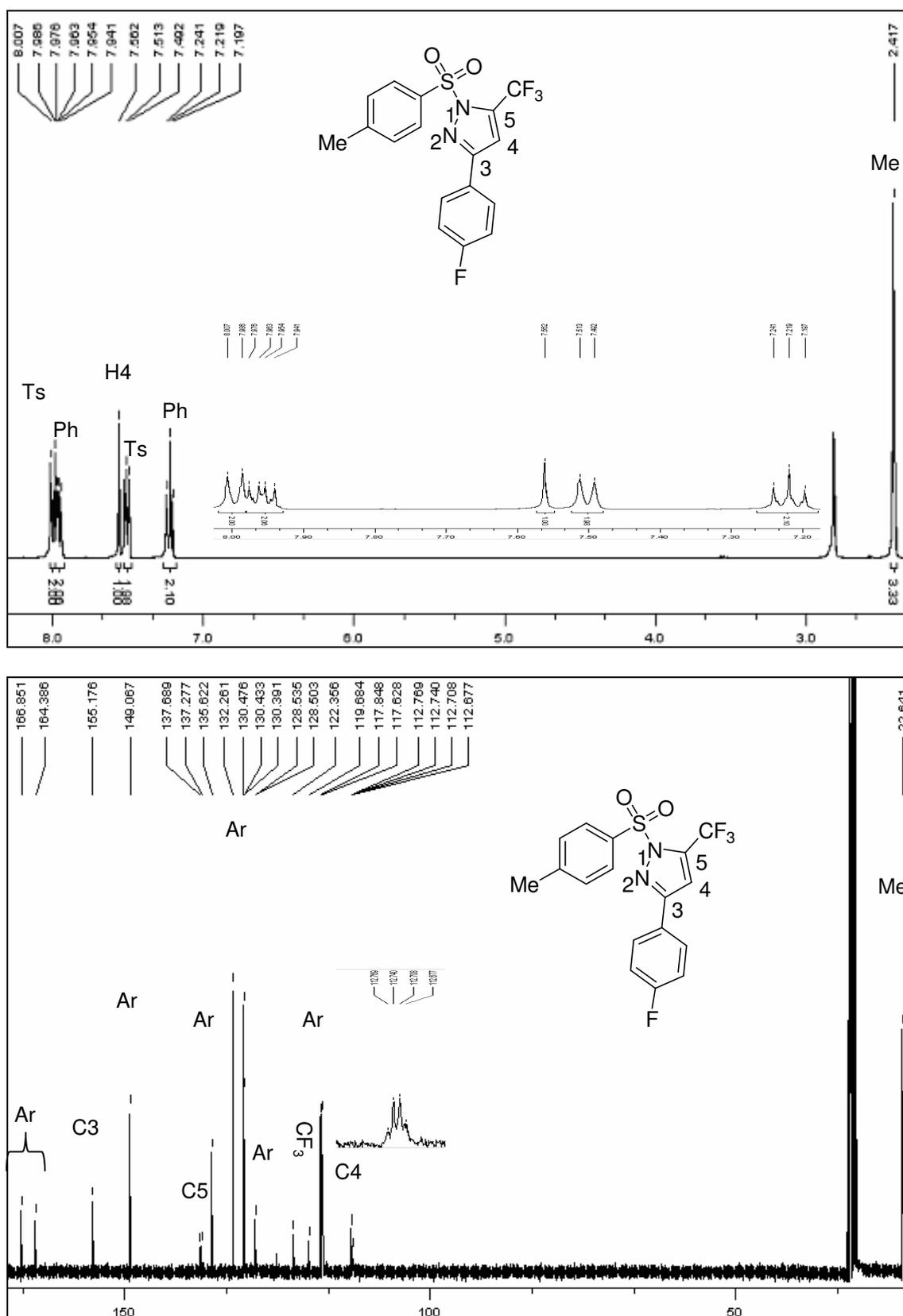


**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**12**).

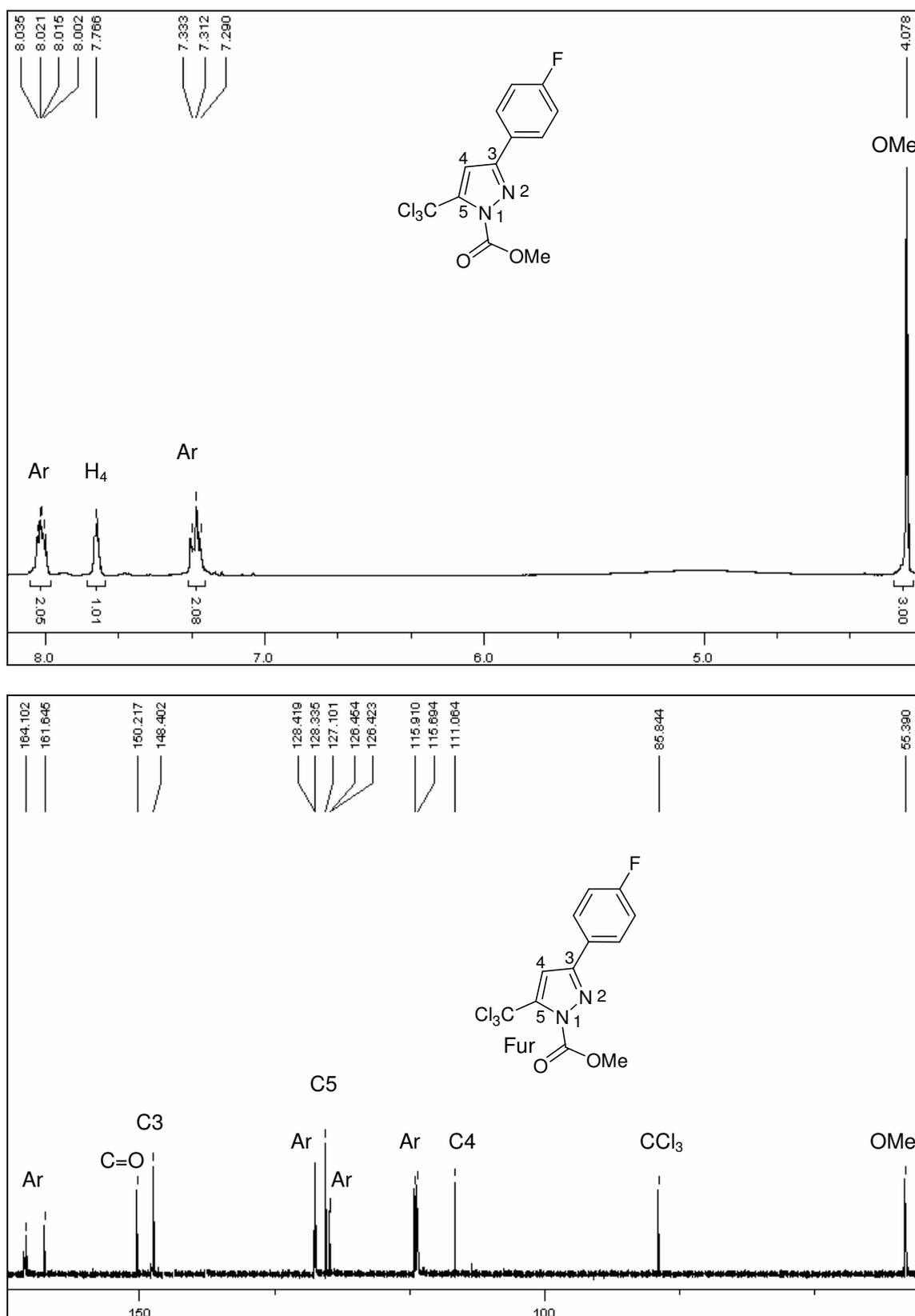


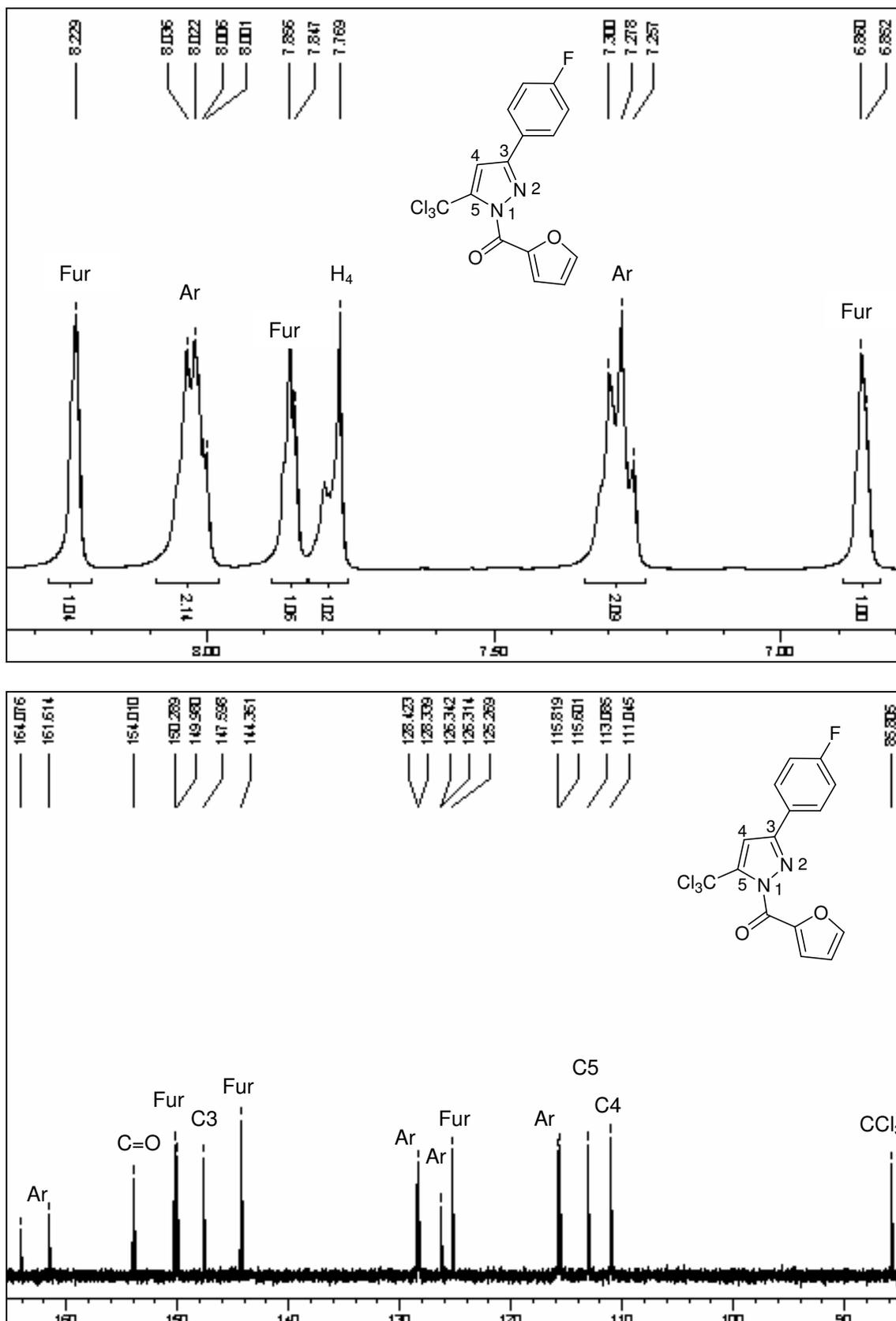
**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-carboxiamida (**15**).



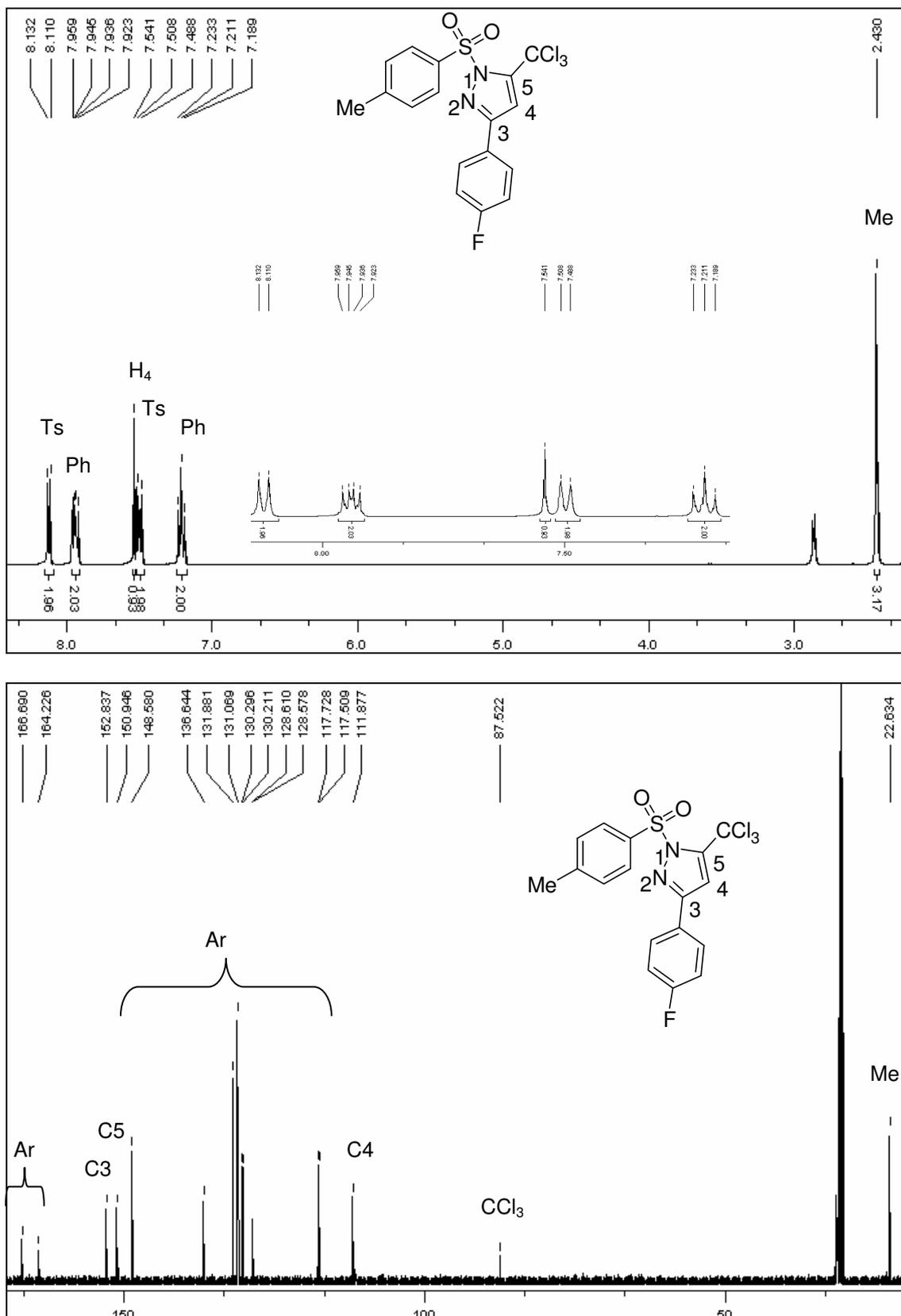


**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em Acetona- $d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1H-1-tosilpirazol (17).





**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**21**).



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em Acetona- $d_6$  do composto 3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-1*H*-1-tosilpirazol (**22**).

**ANEXO III****ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

## 1. TESTES DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Nos últimos dez anos, o uso de novas e mais efetivas drogas antibacterianas e imunossupressoras aumentaram a sobrevivência dos pacientes com diversas enfermidades. A pesquisa de compostos biologicamente ativos vem crescendo cada vez mais, na busca da cura de muitos males tais como diversas doenças infecciosas causadas por fungos e por bactérias.

As técnicas empregadas para avaliação da atividade antimicrobiana de compostos são: difusão em ágar, diluição em caldo determinado pelo *National Commitee for Clinical and Laboratory Standards* (NCCLS) e bioautografia. O NCCLS padronizou o teste de suscetibilidade, e veio tornar a execução e leitura mais fácil, com maior praticidade e menor custo, tornando-se um método de referência.

Alguns fatores devem ser levados em consideração para a determinação da técnica a ser utilizada como: o método de ensaio, o inóculo, o meio de crescimento, o tempo de leitura do teste, os microrganismos e ainda a solubilidade dos compostos a serem testados. Os compostos testados evidenciam uma reduzida solubilidade, comprometendo leituras de turbides.

Desta forma, a atividade antimicrobiana *in vitro* para os compostos sintetizados foi avaliada frente a uma série de microrganismos patogênicos incluindo bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923,) gram-negativas, (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850, *Escherichia coli* ATCC 25922), fungos (*Candida albicans* ATCC 44373, *Candida dubliniensis* CBS 7987, *Candida glabrata* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo D) ATCC 28952, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601) e alga (*Prototheca zoopfii* isolado clínico) de acordo com o método de bioautografia descrito por Hostettmann e colaboradores<sup>64</sup> e Hamburger & Hostettmann<sup>65</sup>.

O método de bioautografia baseia-se na aplicação dos compostos sobre cromatoplacas, que são colocadas em placas de Petri e recobertas por meio de cultura inoculado com o microorganismo padrão. As concentrações dos compostos testados foram 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56, e 0,78 µg/µL, sendo que a solução mãe é de 20mg/2mL. Após tempo e temperatura de

<sup>64</sup> Hostettman, K.; Ralyalinson, L.; Hamburger, M. *Phytochemical Analysis* **1991**, 2, 199.

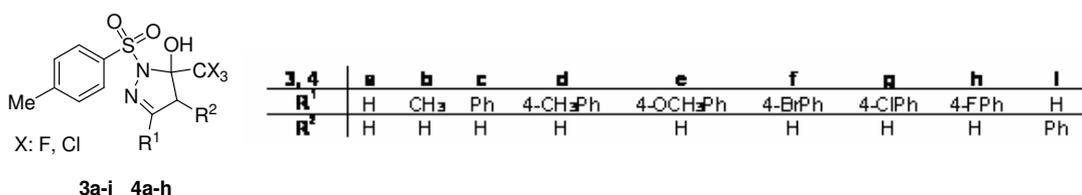
<sup>65</sup> Hamburger, M.; Hostettman, K. *Phytochemistry* **1991**, 30(12), 3864.

incubação específica para cada microrganismo, a leitura foi realizada determinando-se como quantidade inibitória mínima (QIM), a menor concentração da substância, na qual houve o aparecimento de halo de inibição frente aos diferentes microrganismos testados.

### 1.1. TESTES DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS COMPOSTOS 3-ALQUIL(ARIL)-5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1*H*-1-TOSILPIRAZOL (3a-i e 4a-h).

Nas tabelas 25 e 26 estão apresentadas as concentrações dos compostos necessárias para inibir o crescimento dos diferentes microrganismos utilizados nos ensaios.

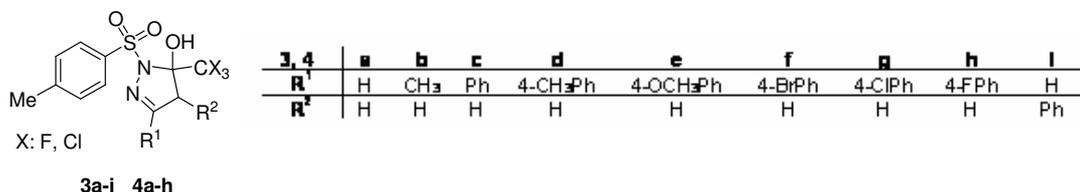
Tabela 25. Atividade antibacteriana *in vitro* de 3-alkil(aril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (QIM<sup>a</sup> µg/µL).



N.	Bactérias		
	<i>S. aureus</i> <sup>b</sup>	<i>P. aeruginosa</i> <sup>c</sup>	<i>S. setubal</i> <sup>d</sup>
<b>3a</b>	25	100	>100
<b>3b</b>	>100	100	>100
<b>3c</b>	1,56	50	100
<b>3d</b>	1,56	12,5	12,5
<b>3e</b>	3,12	25	50
<b>3f</b>	1,56	50	100
<b>3g</b>	1,56	50	50
<b>3h</b>	0,78	50	100
<b>3i</b>	6,25	3,12	12,5
<b>4a</b>	100	50	100
<b>4b</b>	50	25	>100
<b>4c</b>	25	50	100
<b>4d</b>	6,25	12,5	50
<b>4e</b>	6,25	12,5	12,5
<b>4f</b>	3,12	3,12	25
<b>4h</b>	6,25	6,25	25
A <sup>e</sup>	0.32	0,8	0.08

<sup>a</sup> Quantidade Inibitória Mínima; Microorganismos: <sup>b</sup>*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, <sup>c</sup>*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850, <sup>d</sup>*Salmonella setubal* ATCC 19196; Substância Padrão: <sup>e</sup>Amoxicilina

Tabela 26. Atividade antifúngica *in vitro* de 3-alkuil(aril)-5-trialormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (QIM<sup>a</sup> µg/µL)



Fungos						
N <sup>o</sup> .	albicans <sup>b</sup>	C. dubliniensis <sup>c</sup>	C. glabrata <sup>d</sup>	C. neoformans	S. cerevisiae <sup>f</sup>	P. zopffii <sup>g</sup>
<b>3a</b>	> 100	> 100	25	> 100	> 100	> 100
<b>3b</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>3c</b>	> 100	> 100	100	> 100	> 100	> 100
<b>3d</b>	> 100	50	> 100	> 100	50	> 100
<b>3e</b>	50	50	> 100	> 100	6,25	> 100
<b>3f</b>	50	> 100	100	> 100	> 100	> 100
<b>3g</b>	> 100	100	> 100	100	25	> 100
<b>3h</b>	> 100	50	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>3i</b>	> 100	100	> 100	50	> 100	> 100
<b>4a</b>	25	100	100	> 100	100	> 100
<b>4b</b>	12,5	25	100	> 100	50	50
<b>4c</b>	25	25	100	> 100	25	50
<b>4d</b>	25	25	100	> 100	100	> 100
<b>4e</b>	100	25	> 100	100	50	50
<b>4f</b>	> 100	> 100	> 100	100	25	> 100
<b>4h</b>	50	25	12,5	100	12,5	25
<b>N<sup>h</sup></b>	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8

<sup>a</sup> Quantidade Inibitória Mínima

Microorganismos: <sup>b</sup>*Candida albicans* ATCC 44373; <sup>c</sup>*Candida dubliniensis* CBS 7987; <sup>d</sup>*Candida glabrata* ATCC 10231; <sup>e</sup>*Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo D) ATCC 28952; <sup>f</sup>*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601; <sup>g</sup>*Prototheca zopffii* (isolado clínico)

Substância Padrão: <sup>h</sup>Nistatina

Os derivados tosil pirazolínicos evidenciaram alta atividade frente a bactérias gram-positivas. Exceção feita aos compostos (**3a** e **4a**), sendo que ambos apresentam como substituinte um hidrogênio na posição 3 da pirazolina, diferenciando-se apenas na posição 5 da pirazolina onde o (**3a**) tem o grupo trifluormetil, e o (**4a**) o grupo triclorometil. Os demais compostos com substituintes mais volumosos apresentaram importante inibição de bactérias.

A quantidade mínima dos compostos (**3c**, **3d**, **3f** e **3g**), para inibir *Staphylococcus aureus* foram de 1,56 µg, e o QIM para os compostos (**4d**, **4e** e **4h**) foram de 6,25, o composto (**4f**) apresenta um QIM de 3,12 tanto para *Staphylococcus aureus*, como frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

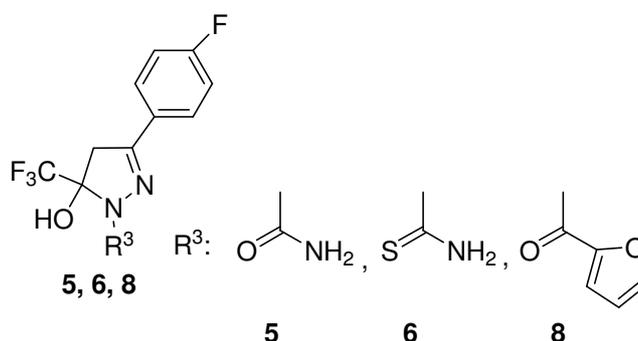
A presença do substituinte 4-fluorfenil no composto (**3h**), mostrou-se importante para conferir alta sensibilidade das bactérias ao composto em estudo. A quantidade mínima necessária para inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus* foi de 0.78 µg.

De forma geral os derivados tosil pirazolínicos foram pouco ativos para fungos. O composto (**3e**) apresentou atividade moderada para com o QIM de 6,25 µg, o (**4b**) teve um QIM de 12,5 µg para *Candida albicans*, e o (**4h**) também teve uma fraca inibição para *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* com um QIM de 12,5 µg para ambas.

## 1.2. TESTES DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS COMPOSTOS 3-(4-FLUORFENIL)-5-TRIFLUORMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-SUBSTITUIDO (**5**, **6** e **8**).

Nas tabelas 27 e 28 estão reportadas as concentrações dos compostos necessárias para inibir o crescimento dos diferentes microrganismos utilizados nos ensaios.

Tabela 27. Atividade antibacteriana *in vitro* de 3-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-substituido (**5**, **6** e **8**) (QIM<sup>a</sup> µg/µL).



Bactérias			
Nº.	<i>S. aureus</i> <sup>b</sup>	<i>P. aeruginosa</i> <sup>c</sup>	<i>S. setubal</i> <sup>d</sup>
<b>5</b>	> 100	> 100	> 100
<b>6</b>	> 100	6,25	12,5
<b>8</b>	> 100	> 100	> 100
A <sup>e</sup>	0,32	0,8	0,08

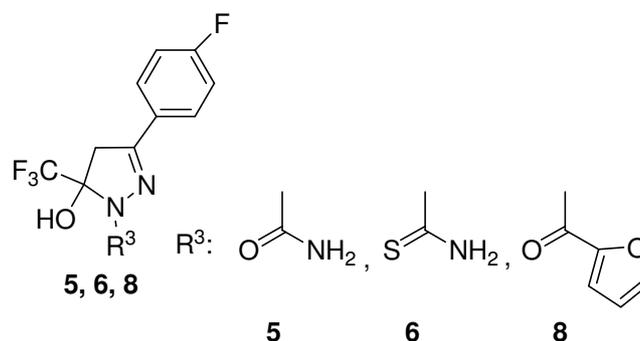
<sup>a</sup> Quantidade Inibitória Mínima; Microorganismos: <sup>b</sup>*Staphylococcus aureus* ATCC 25923,

<sup>c</sup>*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850, <sup>d</sup>*Salmonella setubal* ATCC 19196

Substância Padrão: <sup>e</sup>Amoxicilina

Os derivados pirazolínicos (**5**, **6** e **8**) apresentaram pouca ou nenhuma atividade contra bactérias, o composto (**6**), apresenta um QIM de 6,25 para *Pseudomonas aeruginosa* e de 12,5 para *Salmonella setubal*.

Tabela 28. Atividade antifúngica *in vitro* de 3-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-substituído (5, 6, 8) (QIM<sup>a</sup> µg/µL)



Fungos						
N <sup>o</sup> .	<i>albicans</i> <sup>b</sup>	<i>C. dubliniensis</i> <sup>c</sup>	<i>C. glabrata</i> <sup>d</sup>	<i>C. neoformans</i>	<i>S. cerevisiae</i> <sup>f</sup>	<i>P. zoopfi</i> <sup>g</sup>
5	> 100	50	> 100	> 100	> 100	> 100
6	6,25	6,25	6,25	> 100	12,5	> 100
8	> 100	> 100	> 100	> 100	100	> 100
N <sup>h</sup>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8

<sup>a</sup> Quantidade Inibitória Mínima

Microorganismos: <sup>b</sup>*Candida albicans* ATCC 44373; <sup>c</sup>*Candida dubliniensis* CBS 7987; <sup>d</sup>*Candida glabrata* ATCC 10231; <sup>e</sup>*Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipo D) ATCC 28952; <sup>f</sup>*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601; <sup>g</sup>*Prototheca zopfi* (isolado clínico)

Substância Padrão: <sup>h</sup>Nistatina

O composto (**6**) apresentou atividade moderada para com o QIM de 6,25 µg, para *Candida albicans*; *Candida dubliniensis*; *Candida glabrata* e um QIM de 12,5 µg para *Saccharomyces cerevisiae*.

Comparando-se o resultado dos testes entre o composto pirazolínico N1-tosil substituído (**3h**) com os compostos pirazolínicos N1-carbonil substituídos (**5**, **6** e **8**), nota-se que há um incremento da atividade do composto (**3h**), a qual supostamente é influenciada pela presença do grupamento sulfona, já de reconhecida atividade contra microorganismos.

## 2.METODOLOGIA - TÉCNICA

### 2.1 MICROORGANISMOS

Utilizaram-se cepas referência da American Type Culture Collection (ATCC), constituídas de bactérias gram-positivos e gram-negativos, fungos leveduriformes e algas. Os microrganismos sem referência são provenientes de isolamento clínico.

#### GRAM-POSITIVOS

*Staphylococcus aureus* ATCC 25923

#### GRAM-NEGATIVOS

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850

*Salmonella setubal* ATCC19196

#### FUNGOS

*Candida albicans* ATCC 44373

*Candida dubliniensis* BRCD 12

*Candida glabrata* ATCC 10231

*Prototheca zoopfi* (isolado clínico)

*Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo D) ATCC 28952

*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601

### 2.2. PADRÕES UTILIZADOS NOS ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS

As substâncias padrões utilizadas foram os seguintes antibióticos: Amoxicilina (978,9µg/mg) e Nistatina (2464,38UI/mg), as quais foram preparados conforme FDA<sup>1</sup>.

### 2.3 MEIOS DE CULTURA

Para a manutenção das cepas dos microrganismos padrões foram feitos repiques a cada 15 dias, em tubos de ensaio com Ágar simples e Ágar Sabouraud-dextrose inclinados, para bactérias e fungos respectivamente. A incubação deu-se a 37°C por 24 horas. Posteriormente, retirados da estufa e

mantidos à temperatura ambiente até o momento da elaboração do experimento.

■ Ágar sabouraud

Peptona .....	10,0g
Dextrose .....	40,0g
Ágar-ágar .....	15,0g
Água destilada .....	1000,0mL

Reidratou-se em 1000,0 mL de água destilada 65,0g do meio, com aquecimento até a fusão do ágar. Posteriormente cerca de 5,0 mL foram distribuídos em tubos de ensaio 16X150mm e esterilizados em autoclave a 120°C por 20 minutos. Após a esterilização, os tubos foram mantidos inclinados até a sua solidificação.

■ Ágar simples

Caldo nutriente .....	8,0g
Ágar-ágar .....	15,0g
Água destilada .....	1000mL

O meio foi dissolvido em água destilada, e colocado volumes de 5,0mL em tubos de ensaio 16X150 mm, tamponados com algodão e esterilizados em autoclave a 120°C, durante 15 minutos. Após a esterilização, os tubos eram mantidos inclinados até a solidificação do meio.

## 2.4 PREPARAÇÃO DOS INÓCULOS BACTERIANOS E FÚNGICOS

As culturas bacterianas e fúngicas, foram semeadas em Caldo de Caseína- Soja.

■ Caldo de Caseína-Soja

Caseína tratada por suco pancreático .....	17,0g
Farinha de soja por digestão papaínica .....	3,0g
Dextrose .....	2,5g
Fosfato de potássio dibásico .....	2,5g
Cloreto de sódio .....	5,0g
Água destilada .....	1000,0mL

## 2.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Para a determinação da atividade das amostras em estudo foi utilizado o seguinte meio de cultura:

### ■ Ágar Müller-Hinton

Infuso de carne .....	300g
Caseína hidrolisada .....	17,5g
Amido .....	1,5g
Ágar-ágar .....	17,0g
Água destilada .....	1000,0mL

Preparado conforme as instruções do fabricante, reidratar 38,0g em água destilada, em seguida esterilizar em autoclave por 15 minutos a 120 °C.

## 2.6 PREPARAÇÃO DAS SUSPENSÕES DOS MICRORGANISMOS (INÓCULOS)

Utilizando-se uma alça de platina esterilizada, transferiu-se as culturas de 24 horas dos microrganismos padrões em ágar simples inclinado para tubos de ensaio contendo 5,0 mL de uma solução salina estéril. A densidade foi então ajustada em espectrofotômetro a 530nm, até atingir 80 a 82% de transmitância (0,08 a 0,10 de absorbância). Obteve-se, assim um inóculo contendo aproximadamente  $10^8$  UFC/mL denominada de “suspensão concentrada”.

## 2.7 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA PELO MÉTODO DE BIOAUTOGRAFIA

A atividade antimicrobiana pelo método de Bioautografia foi realizada de acordo com Hostettmann e colaboradores<sup>2</sup> e Hamburger & Hostettmann<sup>3</sup>. Para a concretização deste, utilizou-se placas de Petri de 10X100 mm de diâmetro, onde foram depositadas as cromatoplas com as amostras a serem analisadas. As concentrações de amostras testadas foram 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56 e 0,78  $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}$ . Em seguida, foi adicionado 10mL do meio de

cultura liquefeito e inoculado com o microrganismo padrão sobre as cromatoplasmas. Após a solidificação do meio, as placas de Petri foram incubadas conforme o período de tempo preconizado pela metodologia para cada tipo de microrganismo.

Decorrido o período de incubação, as cromatoplasmas foram reveladas com uma solução aquosa de cloreto 2,3,5 trifenil tetrazóleo (20mg/ mL), e incubadas a 30°C durante 2-4 horas. A leitura foi realizada determinando-se como quantidade inibitória mínima (QIM), a menor concentração da substância, na qual houve o aparecimento de halo de inibição frente aos diferentes microrganismos testados.

## **ANEXO IV**

**Trabalhos Já Publicados Resultantes dessa tese.**



## Trifluoromethyl-containing pyrazolinyl (*p*-tolyl) sulfones: The synthesis and structure of promising antimicrobial agents

Helio G. Bonacorso<sup>a,\*</sup>, Alexandre P. Wentz<sup>a</sup>, Rogério V. Lourega<sup>a</sup>, Cleber A. Cechinel<sup>a</sup>,  
Tatiana S. Moraes<sup>a</sup>, Helena S. Coelho<sup>a</sup>, Nilo Zanatta<sup>a</sup>, Marcos A.P. Martins<sup>a</sup>,  
Manfredo Höerner<sup>b</sup>, Sydney H. Alves<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>b</sup>Laboratório de Cristalografia, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>c</sup>Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

Received 16 March 2006; received in revised form 3 May 2006; accepted 4 May 2006

Available online 10 May 2006

### Abstract

The regioselective synthesis of a novel series of nine 4-phenyl- and 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (pyrazolinyl *p*-tolyl sulfones), as well as their antimicrobial activity against yeast, such as fungi, bacteria, and alga are reported. The 1-*p*-tosyl-2-pyrazolines were obtained from the cyclocondensation reaction of 3-phenyl- and 4-alkyl(aryl)-1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones, [where alkyl = H, Me and aryl are -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>] with *p*-tosylhydrazine in a yield of 58–92% when toluene was employed as solvent. The best activity was obtained when the structure possessed a 4-fluorophenyl substituent linked at the carbon-3 of the pyrazoline ring. Subsequently, the dehydration reaction of 3-(4-fluorophenyl) substituted 2-pyrazoline with thionyl chloride/pyridine in benzene as solvent furnished the corresponding 1*H*-pyrazole in only a moderate yield (49%).

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** 2-Pyrazolines; Sulfones; Antimicrobial activity; Tosylpyrazoles; Pyrazoles; Sulfonylpyrazoles

### 1. Introduction

Fluorocarbon systems, with minor exceptions, do not occur in nature and, in general, present no peculiar handling difficulties; e.g. the familiar and powerful techniques of isolation, purification, and identification are applicable in ways similar to those for corresponding hydrocarbon systems. However, because fluorine is unique in that it can replace hydrogen in a wide range of hydrocarbon systems without gross distortion of the geometry of the system and because the difference between hydrogen and fluorine creates entirely different electronic environments for functional groups in the fluorocarbon system, new fluorinated compounds become available with reactions and properties quite different from their hydrocarbon analogues.

Thus, in an effort to synthesize new fluorinated compounds with promising biological properties, it has come to our attention that diaryl sulfone and heteroaryl aryl sulfone derivatives are a new emerging class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and corroborate with the development of novel synthetic sulfones as inhibitors of reverse transcriptase (RT) [1–4]. The NNRTIs have received much attention because they are HIV-1 selective, low in toxicity, and show favorable pharmacokinetic properties. Nowadays, according to Silvestri et al. [3], therapies of long duration lead to the emergence of drug resistant mutant strains. Thus, the development of new anti-AIDS agents active on the mutant strains has been continual.

Recently, heteroaryl substituents have been attached to the sulfones and, for example, pyrrolyl aryl sulfones (PASs) have been reported by Silvestri et al. [3] and Artico et al. [4] as a new class of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RT inhibitors acting at the non-nucleoside binding site of this enzyme.

\* Corresponding author. Fax: +55 55 3220 8031.

E-mail address: heliogb@base.ufsm.br (H.G. Bonacorso).

On the other hand, among several classes of N-heterocycles, pyrazoles, and 2-pyrazolines and their derivatives have been recognized as antitumor [5], antibacterial, antifungal, antiviral, antiparasitic, anti-tubercular, and insecticidal agents [6–13]. Some of these compounds have also shown anti-inflammatory [14], anti-diabetic, anesthetic, and analgesic properties [15,16]. Particularly, 3-aryl-5-trichloromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles presented anti-inflammatory and analgesic activity [17].

Of particular relevance to fluorine chemistry, a review of the literature has shown that many heptafluoro-, pentafluoro-, and trifluoromethyl substituted pyrazolyl aryl sulfones are known to be agrochemical fungicides [18], but the respective 4-aryl- and 3-aryl-1*H*-pyrazolyl substituted derivatives have not been reported as of yet, nor have any studies for the evaluation of their bacterial, fungicidal, or antiviral activity been reported. Moreover, it has been known for some time that the main methods for obtaining pyrazolyl aryl sulfones are the reactions of either a number of 1,3-dicarbonyl compounds with tosylhydrazine and its derivatives or pyrazoles with *p*-toluenesulfonyl chloride or even sulfonamides with acetals [19]. Nonetheless, no publication has been found with the objective of carrying out a regiospecific and simultaneous introduction of a trifluoromethyl and substituted aryl groups at the pyrazole ring in the pyrazolyl tosyl sulfone derivatives starting from  $\beta$ -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones and arylsulfonylhydrazines.

Recently,  $\beta$ -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones **1** proved to be useful building blocks for the synthesis of five-, six-, and seven-member-trihalomethylated heterocyclic compounds and the trihaloacetylation of enol ethers or acetals produced the ketones **1** in one-step and in good yields. This has been the best method for attaching a trihalomethyl group to heterocyclic precursors [20,21].

In particular, the synthetic potential of  $\beta$ -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones to obtain a series of novel trihalomethylated 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (2-pyrazolines) has recently been explored and reported by us [22].

Although many methods have been published on the synthesis of 1*H*-pyrazoles and functionalized derivatives, attempts at the synthesis of a very simple 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (2-pyrazolines) have not yet been successfully performed [23–26]. Through a conventional procedure, pyrazoles have been obtained from direct reactions of  $\beta$ -diketones and derivatives with hydrazines [23]. However, in most cases, 5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles are obtained when the N-1, C-3 or C-5 atoms are substituted by a strong electron-withdrawing group that hinders the elimination of water and the subsequent aromatization of the pyrazoline ring [23]. The electron-withdrawing  $\text{CF}_3$  or  $\text{CCl}_3$  groups at position 5 would destabilize any carbocation character in an *E1*-like mechanism. In a few cases, some structures of 5-trifluoromethylated- or 5-trichloromethylated-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles and intermediates can be isolated [22].

In 2001, Zhu et al. [27a] reported that 1,1,1-trifluoro-4-ethoxy-3-buten-2-one and the cyclic acetylated enolethers, 3-trifluoroacetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran and furan, react with

pentafluorophenylhydrazine or per(poly)fluoroacetylhydrazines to give N-substituted-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives (2-pyrazolines). In the same year, these authors also reported the reactions of 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dione and 1-(thien-2-yl)-4,4,4-trifluorobutane-1,3-dione with per(poly)fluorophenylhydrazines [27b] to give the respective five-membered ring. However, in some cases, the N-substituents were lost during the reaction and the 2-pyrazolines could not be isolated, or a mixture of pyrazoline and pyrazole was obtained. Moreover, reactions employing tosylhydrazine as a nucleophile have not been described by the authors.

In recent years, the treatment of the 2-pyrazolines in an acidic medium using either pure sulfuric acid,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , mixtures of sulfuric acid in boiling acetic acid, acetic acid in boiling ethanol, hydrochloric acid/ethanol, acetic anhydride, or acetic acid have been the most employed methods for dehydration [27c]. However, in many cases, acid sensitive groups are lost during the dehydration reaction due to the acidic conditions and temperature.

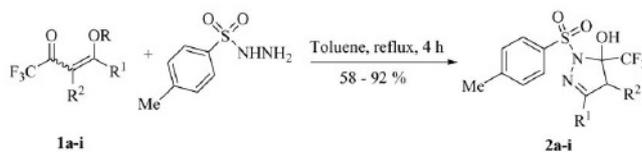
In 2001, Zhu et al. [27a] performed the dehydration of 4-(2-hydroxyethyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-pentafluorophenyl- and 1-tetrafluorophenylpyrazoles by treatment with  $\text{P}_2\text{O}_5$  to obtain the respective pyrazoles. However, in the same study, under the same reaction condition, 4-(2-hydroxyethyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-heptafluorobutanoylpyrazole did not furnish the aromatic compound, and it was necessary to employ thionyl chloride and pyridine in chloroform as dehydration mediums to obtain the respective pyrazole, which was purified only by column chromatography. In contrast to the use of  $\text{P}_2\text{O}_5$ , no experimental details were reported for the employment of thionyl chloride in the cited work [27a].

Considering the importance of 2-pyrazolines and 1*H*-pyrazoles and of synthesizing new sulfonyl heterocycle derivatives and isolating new trifluoromethylated structures with promising biological properties, the aim of this work is to report the results of the cyclocondensation reactions of 3-aryl and 4-alkyl(aryl)-1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1**) with *p*-tosylhydrazine to obtain new trifluoromethylated 2-pyrazolines (**2**) and pyrazoles (**3**), such as the pyrazolyl aryl sulfone system.

## 2. Results and discussion

The 4-alkyl(aryl)-1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1a–h**) were synthesized from the trifluoroacetylation reaction of the respective enolethers (**1a**, **1b**, **1i**) or acetals (**1c–h**) with trifluoroacetic anhydride according to previous publications [32].

The reaction mixtures of ketones **1a–i** with *p*-tosylhydrazine were carried out in toluene at reflux until the consumption of **1** was confirmed by TLC. After 4 h at reflux, the ketones **1** gave the corresponding **2a–i** in 58–92% yields (Scheme 1). After the reaction ended, the compounds were submitted to low temperatures (0–10 °C) and then isolated through simple filtration, washed in cold toluene, and recrystallized from



1-2	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph

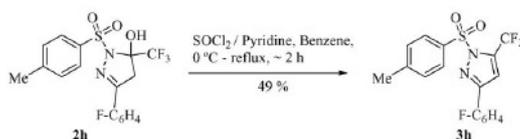
Scheme 1. Synthetic route to pyrazolyl tolyl sulfones.

ethanol. Yields and purity by elemental analyses are listed in Section 4.

After a review of the literature and in an attempt to obtain aromatic pyrazoles for further biological assays, we choose thionyl chloride/pyridine [19i] as the dehydration agent and reported here the conditions required to accomplish the dehydration of **2h**, which shows promising biological properties and presents a hydroxy and a trifluoromethyl, a *p*-fluorophenyl and a sulfonyl (*p*-tosyl) group attached directly to the C-5, C-3, and N-1 atom of the pyrazoline ring, respectively (Scheme 2). Due to the relative difficulty of this elimination, because of the presence of trifluoromethyl and the *p*-tosyl group at positions 5 and 1 of pyrazoline **2h**, respectively, 3-(4-fluorophenyl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole was dehydrated to give the pyrazole derivative **3h** in 49% yield only by stirring a mixture of **2h**, thionyl chloride and pyridine at 80 °C for about 2 h in benzene as solvent, according to similar procedures described in the literature.

### 2.1. NMR spectroscopy

The unambiguous <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shift assignments of 4-aryl- and 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (**2a-i**) in DMSO-*d*<sub>6</sub> as solvent were made with the help of homo- and heteronuclear 2D NMR experiments and by comparison with NMR data of other 2-pyrazolines formerly synthesized in our laboratory. Except for compound **2i**, which presented a phenyl group bonded at C-3, compounds **2a-h** showed chemical shifts of the diastereotopic methylene protons (H-4a and H-4b) as a characteristic AB system and as a doublet in the range of  $\delta$  2.96–3.50 and another doublet in the range of  $\delta$  3.37–3.87 with a *geminal* coupling constant (<sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub>) in a range of 18.5–19.2 Hz. The *p*-tosyl group protons are shown in the <sup>1</sup>H NMR spectrum as a singlet characteristic of the *p*-methyl substituent in the range of  $\delta$  = 2.36–2.89 and a AB-system for the aromatic



Scheme 2. Dehydration of pyrazolyl tolyl sulfones.

protons in the low field as a doublet in the range of  $\delta$  7.78–7.86 and another doublet in the range of  $\delta$  7.37–7.53 with a coupling constant (<sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>) in the range of 7.5–8.2 Hz.

Compounds **2a-h** presented the typical <sup>13</sup>C chemical shifts of pyrazoline ring carbons at  $\delta$  ca. 152.3 (C3), 45.1 (C4), 93.6 (C5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33), and 123.1 (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 283) while compound **2i** showed <sup>13</sup>C chemical shifts at  $\delta$  149.5 (C3), 59.1 (C4), 93 (C5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32), and 123 (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 286).

### 2.2. X-ray single crystal analysis

An ORTEP [28] view of molecule **2h** is shown in Fig. 1. Molecules of **2h** related by the axial *c*-glide plane axis are linked respectively into chains along the [0 1 0] direction via intermolecular O–H...O hydrogen bonds [O5...O2<sup>i</sup> = 2833(4) Å and O5–H5...O2<sup>i</sup> = 165(4)°; symmetry code: (i) 1/2–x, 1/2–y, z]. The values of the most relevant torsion angles defining the conformation of molecule **2h** are the following: (N2–N1–C11–C16) = 141.0(3)°, (N2–C3–C21–C22) = 179.1(4)° and (O1–S1–C11–C12) = 116.4(3)°. Selected bond distances

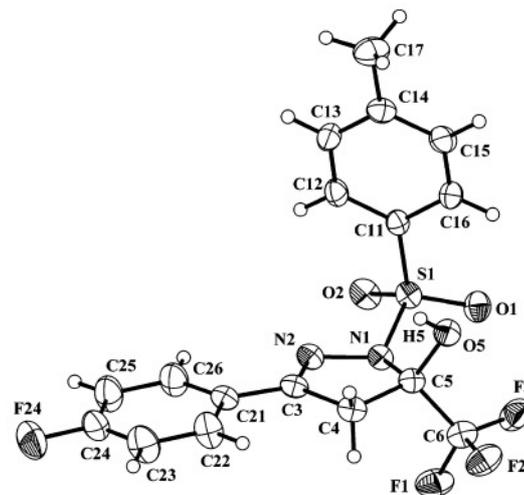


Fig. 1. A perspective view of the molecule of 3-(4-fluorophenyl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (**2h**) with atoms labeled. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

(Å) and angles (°) are: N1–N2 = 1.421(3), N2–C3 = 1.283(4), C3–C4 = 1.494(4), C4–C5 = 1.525(4), C5–N1 = 1.505(4), C5–C6 = 1.527(4), C5–O5 = 1.391(4), N1–S1 = 1.678(3), S1–C11 = 1.743(3), O5–H5 = 0.76(3), N1–S1–C11 = 108.66(13), N1–N2–C3 = 108.6(3), N2–C3–C4 = 114.0(3), C3–C4–C5 = 103.8(2), C4–C5–N1 = 101.4(2) and O1–S1–O2 = 119.97(14).

### 2.3. Antimicrobial activity

To date, we have conducted only antimicrobial screens, which furnished promising results. Thus, the preliminary in vitro antimicrobial activity of sulfones **2** was assessed against a panel of microorganisms including yeast such as fungi, bacteria, and alga by determining their minimal inhibitory concentrations (MIC) and minimal fungicidal and bactericidal concentrations. Broth micro-dilution assays were performed according to NCCLS (National Committee for Clinical and Laboratory Standards; M27-A2 for yeasts and M7-A4 for bacteria) and procedures developed by Hostettman et al. [33] and Hamburger and Hostettman [34]. The best activity [35] was obtained against strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (MIC = 0.78 µg/µl) when the structure possessed a 4-fluorophenyl and a trifluoromethyl substituent linked at the carbon-3 and -5 of the pyrazoline ring (**2h**), respectively. In comparison to **2h**, the respective aromatic pyrazole **3h** showed a negligible in vitro antimicrobial activity.

### 3. Conclusion

In conclusion, the cyclocondensation reaction reported here can be considered a useful, simple, and convenient procedure to regioselectively obtain new 4-phenyl- and 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles, which furnished promising antimicrobial activity. In addition, this work used β-alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones **1** in cyclocondensation reactions with tosylhydrazine for the first time, and we hope that these new tosylpyrazolines **2** contribute to a combinatorial library in order to determine a more potent drug and its path of action as an antimicrobial agent. Unfortunately, the dehydration reaction of one example of pyrazolines **2** furnished only a moderate yield due to the strong negative inductive effect of the trifluoromethyl group.

### 4. Experimental

#### 4.1. Synthesis

Unless otherwise indicated, all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers without further purification. All melting points were determined on a Reichert Thermovar apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were acquired on a Bruker DPX 400 spectrometer (<sup>1</sup>H at 400.13 MHz and <sup>13</sup>C at 100.62 MHz), 5 mm sample tubes, 298 K, digital resolution ±0.01 ppm, in DMSO-*d*<sub>6</sub> or acetone-*d*<sub>6</sub> (**3h**) and using TMS as internal reference. The CHN elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 2400 CHN elemental analyzer from the University of São Paulo (USP).

#### 4.2. Preparation of 4-aryl- and 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (**2a–i**)

##### 4.2.1. General procedure

*p*-Tosylhydrazine (3 mmol) was added to a stirred solution of 3-aryl- and 4-alkyl(aryl)-4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones **1a–i** (3 mmol) in 2 ml of toluene at 20–25 °C. The mixture was stirred for 4 h at 110 °C for 4 h. After cooling (<10 °C), the white crystalline solids were isolated by filtration, washed with cold toluene, and recrystallized from ethanol.

**4.2.1.1. 5-Hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (**2a**):** white solid, yield 64%, mp 86–88 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1, Ts), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.1, Ts), 7.26 (s, 1H, H3), 3.38 (d, 1H, *J* = 19.2, H-4a), 3.07 (d, 1H, *J* = 19.2, H-4b), 2.89 (s, 3H, Me–Ts).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 146.5 (C3) 143.9 (Ar–C), 135.7 (Ar–C), 129.1 (Ar–C), 128.5 (Ar–C), 122.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 283, CF<sub>3</sub>), 91.8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, C5), 46.0 (C4), 20.9 (Me–Ts).

Anal. Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (308.28): C, 42.86; H, 3.60; N, 9.09%.

Found: C, 43.28; H, 3.50; N, 8.98%.

**4.2.1.2. 5-Hydroxy-3-methyl-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (**2b**):** white solid, yield 66%, mp 116–118 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.10 (brs, 1H, OH), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.0, Ts), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.0, Ts), 3.37 (d, 1H, *J* = 18.8, H-4a), 2.96 (d, 1H, *J* = 18.8, H-4b), 2.38 (s, 3H, Me–Ts), 1.90 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 154.9 (C3) 143.63 (Ar–C), 135.94 (Ar–C), 129.02 (Ar–C), 128.43 (Ar–C), 123.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 283, CF<sub>3</sub>), 93.1 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, C5), 47.9 (C4), 20.8 (Me–Ts), 15.0 (Me).

Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (322.3): C, 44.72; H, 4.07; N, 8.69%.

Found: C, 44.99; H, 3.89; N, 8.61%.

**4.2.1.3. 5-Hydroxy-3-phenyl-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (**2c**):** white solid, yield 92%, mp 153–155 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.34 (s, 1H, OH), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.72 (t, 2H, Ph), 7.47 (s, 3H, Ph), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 3.87 (d, 1H, *J* = 18.8, H-4a), 3.50 (d, 1H, *J* = 18.8, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me–Ts).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 153.2 (C3) 143.9 (Ar–C), 135.7 (Ar–C), 130.6 (Ar–C), 129.8 (Ar–C), 129.0 (Ar–C), 128.7 (Ar–C), 128.5 (Ar–C), 126.5 (Ar–C), 122.7 (q, *J*<sub>CF</sub> = 283, CF<sub>3</sub>), 93.9 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, C5), 44.4 (C4), 20.88 (Me–Ts).

Anal. Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (384.37): C, 53.12; H, 3.93; N, 7.29%.

Found: C, 53.35; H, 3.71; N, 7.51%.

**4.2.1.4. 5-Hydroxy-3-(4-tolyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (**2d**):** white solid, yield 83%, mp 134–136 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.28 (br, 1H, OH), 7.85 (d, 2H, *J* = 7.9, Ts), 7.59 (d, 2H, *J* = 7.9, Ph), 7.39 (d, 2H, *J* = 7.9, Ts), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.9, Ph), 3.82 (d, 1H, *J* = 18.5, H-4a), 3.47 (d, 1H, *J* = 18.5, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me–Ts), 2.33 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 153.1 (C3) 143.8 (Ar-C), 140.6 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 122.6 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 283,  $\text{CF}_3$ ), 93.7 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 33, C5), 44.4 (C4), 20.9 (MePh), 20.8 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (398.4): C, 54.27; H, 4.30; N, 7.03%.

Found: C, 54.01; H, 4.28; N, 6.91%.

**4.2.1.5. 5-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-1-tosylpyrazole (2e):** white solid, yield 61%, mp 144–146 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.26 (br, 1H, OH), 7.86 (d, 2H,  $J$  = 7.9, Ts), 7.65 (d, 2H,  $J$  = 7.9, Ph), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 7.9, Ts), 6.99 (d, 2H,  $J$  = 7.9, Ph), 3.81 (d, 1H,  $J$  = 18.5, H-4a), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.41 (d, 1H,  $J$  = 18.5, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 161.3 (Ar-C), 153.1 (C3) 144.0 (Ar-C), 135.7 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 125.6 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 283,  $\text{CF}_3$ ), 114.3 (Ar-C), 93.8 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 33, C5), 55.4 (OMe), 44.6 (C4), 21.1 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (414.4): C, 52.17; H, 4.13; N, 6.76%.

Found: C, 51.93; H, 3.89; N, 6.58%.

**4.2.1.6. 3-(4-Bromophenyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-1-tosylpyrazole (2f):** white solid, yield, 78%, mp 162–164 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.35 (br, 1H, OH), 7.85 (d, 2H,  $J$  = 8.2, Ts), 7.66 (s, 4H, Ph), 7.4 (d, 2H,  $J$  = 8.2, Ts), 3.87 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4a), 3.45 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 152.5 (C3) 144.0 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 124.2 (Ar-C), 122.6 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 283,  $\text{CF}_3$ ), 94.1 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 33, C5), 44.3 (C4), 20.9 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (463.3): C, 44.07; H, 3.05; N, 6.05%.

Found: C, 44.29; H, 3.13; N, 6.42%.

**4.2.1.7. 3-(4-Chlorophenyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-1-tosylpyrazole (2g):** white solid, yield 68%, mp 165–167 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.36 (br, 1H, OH), 7.86 (d, 2H,  $J$  = 8.2, Ts), 7.72 (d, 2H, Ph), 7.53 (d, 2H,  $J$  = 8.2, Ts), 7.40 (d, 2H, Ph), 3.87 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4a), 3.46 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 152.5 (C3) 144.1 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 135.4 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 122.7 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 283,  $\text{CF}_3$ ), 94.2 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 33, C5), 44.4 (C4), 21.0 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (418.82): C, 48.75; H, 3.37; N, 6.69%.

Found: C, 48.75; H, 3.35; N, 6.77%.

**4.2.1.8. 3-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-1-tosylpyrazole (2h):** white solid, yield 85%, mp 145–147 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.26 (br, 1H, OH), 7.83 (d, 2H,  $J$  = 8.0, Ts), 7.73 (m, 2H, Ph), 7.37 (d, 2H,  $J$  = 8.2,

Ts), 7.27 (t, 2H, Ph), 3.83 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4a), 3.42 (d, 1H,  $J$  = 18.8, H-4b), 2.34 (s, 3H, Me-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 164.7 (Ar-C), 162.2 (Ar-C), 152.5 (C3) 144.1 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 122.7 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 283,  $\text{CF}_3$ ), 116.1 (Ar-C), 115.8 (Ar-C), 94.1 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 33, C5), 44.6 (C4), 21.0 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (402.36): C, 50.75; H, 3.51; N, 6.96%.

Found: C, 50.67; H, 3.75; N, 6.95%.

**4.2.1.9. 5-Hydroxy-4-phenyl-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-1-tosylpyrazole (2i):** white solid, yield 58%, mp 114–116 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.36 (s, 1H, OH), 7.79 (d, 2H,  $J$  = 7.6, Ts), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 7.5, Ts), 7.22 (s, 1H, H3), 7.16 (t, 3H, Ph), 6.55 (d, 2H,  $J$  = 6.6, Ph), 4.65 (s, 1H, H4), 2.41 (s, 3H, Me-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 149.5 (C3), 144.2 (Ar-C), 134.9 (Ar-C), 130.8 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 123.0 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 286,  $\text{CF}_3$ ), 93.0 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 32, C5), 59.1 (C4), 21.0 (Me-Ts).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (384.37): C, 53.12; H, 3.93; N, 7.29%.

Found: C, 53.22; H, 3.94; N, 7.22%.

#### 4.3. Preparation of 3-(4-fluorophenyl)-5-trifluoromethyl-1H-1-tosylpyrazole (3h)

A solution of 5-hydroxy-2-pyrazoline **2h** (2.8 mmol) and pyridine (37.1 mmol, 3 ml) in 50 ml of benzene was cooled to 0 °C and thionyl chloride (16.8 mmol, 1.22 ml) diluted in 25 ml of benzene was added dropwise over 10 min. The solution was stirred for an additional 30 min, during which time the temperature was allowed to rise to 20 °C. The mixture was then heated under reflux (bath temperature 80 °C) for 1 h and then filtered to remove the pyridine hydrochloride at room temperature. The solution was washed twice with water and dried over sodium sulfate. Evaporation of the solvent left to a dark-yellow oil. This solid material was taken up in heat ethanol and a crystalline solid (**3h**) precipitated under refrigeration (5–10 °C).

**4.3.1. 3-(4-Fluorophenyl)-5-trifluoromethyl-1H-1-tosylpyrazole (3h):** white solid, yield 49%, mp 171–173 °C

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.99 (d, 2H,  $J$  = 8.4, Ts), 7.95 (d, 2H,  $J$  = 3.5, 4-FPh), 7.56 (s, 1H, H4), 7.50 (d, 2H,  $J$  = 8.1, Ts), 7.21 (t, 2H, 4-FPh), 2.41 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  = 165.6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 248.0, 4-FPh), 155.1 (C3), 149.0 (Ar), 137.4 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 41.7, C5), 135.6, 132.2, 130.4 (aromatic-C), 130.4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 8.5, 4-FPh), 128.5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.1, 4-FPh), 121.0 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 268.9,  $\text{CF}_3$ ), 117.7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 22.1, 4-FPh), 112.7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.1, C4), 22.6 (Me).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (384.35): C, 53.13; H, 3.15; N, 7.29%.

Found: C, 53.07; H, 3.15; N, 7.09%.

Table 1  
Selected crystal data and structure refinement for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	
Formula weight	400.35	
Temperature (K)	293(2)	
Wavelength (Å)	0.71073	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>Pbca</i> (No. 61)	
Unit cell dimensions (Å)	<i>a</i> = 12.5350(4)	$\alpha = 90^\circ$ .
	<i>b</i> = 10.4968(3)	$\beta = 90^\circ$ .
	<i>c</i> = 27.0639(11)	$\gamma = 90^\circ$
Unit cell volume (Å <sup>3</sup> )	<i>V</i> = 3561.0(2)	
Number of formula units	<i>Z</i> = 8	
Density (calculated) (Mg/m <sup>3</sup> )	1.493	
Absorption coefficient (mm <sup>-1</sup> )	0.242	
<i>F</i> (000)	1632	
Theta range for data collection	1.50–22.28°	
Scan mode	$\omega/\omega$ -Scans	
Index ranges	–13 ≤ <i>h</i> ≤ 13,	
	–11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, –28 ≤ <i>l</i> ≤ 28	
Reflections collected	24803	
Independent reflections	2268 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0662]	
Completeness to theta = 22.28°	99.9%	
Max. and min. transmission	0.9880 and 0.9073	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data/restraints/parameters	2268/0/248	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.121	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0468, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1388	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0681, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1590	
Residual electron density (max./min.)	+0.600/–0.326 eÅ <sup>-3</sup>	

#### 4.4. X-ray analysis

Suitable colorless plate-shaped crystals were obtained by treatment of **2h** with hot ethanol followed by slow evaporation of the solvent at room temperature. A single crystal with the dimensions 0.41 mm × 0.08 mm × 0.05 mm fixed on a glass fiber was used for the X-ray data collection. Data were collected with a Bruker APEX II ccd diffractometer and graphite-monochromatized Mo K $\alpha$  radiation. Computing data reduction and absorption correction [29]. The structure was solved by direct methods [30] and refined on *F*<sup>2</sup> with anisotropic temperature parameters for all non-H atoms [31]. H atoms of the phenyl, methylene, and methyl groups were positioned geometrically (C–H = 0.93 Å for C sp<sup>2</sup> and 0.96 and 0.97 Å for C sp<sup>3</sup> atoms) and treated as riding on their respective C atoms, with *U*<sub>iso</sub>(H) values set at 1.2*U*<sub>eq</sub>C sp<sup>2</sup> and 1.5*U*<sub>eq</sub>C sp<sup>3</sup>. The positional parameters of H5 were obtained from a difference map and refined with an isotropic displacement parameter. The crystallographic parameters and details of data collection and refinement are given in Table 1.

#### Acknowledgments

The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico—CNPq for the financial support (Proc. Nr. 303636/2002-5). Fellowships from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Super-

ior—CAPES (Wentz, A.P.; Lourega, R.V. and Cechinel, C.A.) and CNPq (Moraes, T.S.) are also acknowledged.

#### References

- [1] J.B. McMahon, R.J. Gulakowsky, O.S. Weislow, R.J. Schoktz, V.L. Narayanan, D.J. Clanton, R. Pedemonte, F.W. Wassmundt, R.W. Buckheit Jr., W.D. Decker, E.L. White, J.P. Bader, M.R. Boyd, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (1993) 754.
- [2] T.M. Williams, T.M. Ciccarone, S.C. MacTough, C.S. Rooney, S.K. Balani, J.H. Condra, E.A. Ermini, M.E. Goldman, W.J. Greenlee, L.R. Kauffman, J.A. O'Brien, V.V. Sardana, W.A. Schleif, A.D. Theoharides, P.S. Anderson, *J. Med. Chem.* 36 (1993) 1291.
- [3] R. Silvestri, M. Artico, G. La Regina, G. De Martino, M. La Colla, R. Loddò, *P. La Colla, Il Farmaco* 59 (2004) 201.
- [4] (a) M. Artico, R. Silvestri, G. Stefancich, S. Massa, E. Pagnozzi, D. Musiu, F. Scintu, E. Pinna, E. Tinti, *P. La Colla, Arch. Pharm. (Weinheim)* 328 (1995) 223;  
(b) M. Artico, R. Silvestri, S. Massa, A.G. Loi, S. Corrias, G. Piras, P. La Colla, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 522;  
(c) M. Artico, R. Silvestri, E. Pagnozzi, B. Bruno, E. Novellino, G. Greco, S. Massa, A. Ettore, A.G. Loi, F. Scintu, P. La Colla, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 1886.
- [5] E.C. Taylor, H. Patel, H. Kumar, *Tetrahedron* 48 (1992) 8089.
- [6] S.G. Roelfvan, C. Arnold, K. Wellenga, *J. Agric. Food Chem.* 84 (1979) 406.
- [7] R.M. Kedar, N.N. Vidhale, M.M. Chincholkar, *Orient. J. Chem.* 13 (1997) 143.
- [8] A. Singh, S. Rathod, B.N. Berad, S.D. Patil, A.G. Dosh, *Orient. J. Chem.* 16 (2000) 315.
- [9] H.Z. Katri, S.A. Vunii, *J. Ind. Chem. Soc.* 58 (1981) 1968.
- [10] N.B. Das, A.S. Mitra, *Ind. J. Chem.* 16B (1978) 638.
- [11] D. Azarifar, M. Shaebanzadeh, *Molecules* 7 (2002) 885.
- [12] B.S. Holla, P.M. Akaberali, M.K. Shivanada, *Farmaco* 55 (2000) 256.
- [13] E. Palaska, M. Aytemir, I. Tayfun, K. Erol, E. Dilek, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 36 (2001) 539.
- [14] (a) T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, J.S. Carter, P.W. Collins, S. Docter, M.J. Graneto, L.F. Lee, J.W. Malecha, J.M. Miyashiro, R.S. Rogers, D.J. Rogier, S.S. Yu, G.D. Anderson, E.G. Burton, J.N. Cogburn, S.A. Gregory, C.M. Koboldt, W.E. Perkins, K. Seibert, A.W. Veenhuizen, Y.Y. Zhang, P.C. Isakson, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 1347;  
(b) M. Pal, M. Madan, S. Padakanti, V.R. Pattabiraman, S. Kalleda, A. Vanguri, R. Mullangi, N.V.S. Rao Mamidi, S.R. Casturi, A. Malde, B. Gopalakrishnan, K.R. Yelawarapu, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 3975.
- [15] (a) R. Krishna, B.R. Pande, S.P. Bharthwal, S.S. Parmar, *Eur. J. Med. Chem.* 15 (1980) 567;  
(b) H.A. Regaïla, A.K. El-Bayonk, M. Hammad, *Egypt. J. Chem.* 20 (1979) 197.
- [16] M.I. Husain, S. ShuklaInd, *Ind. J. Chem.* 25B (1986) 983.
- [17] F.R. Souza, M.R. Figuera, T.T.F. Lima, J. Bastiani, I.B. Barcellos, C.E. Almeida, M.R. Oliveira, H.G. Bonacorso, A.E. Flores, C.F. Mello, *Pharm. Biochem. Behavior* 68 (2001) 525.
- [18] A. Gypser, R. Kirstgen, H. Sauter, H. Bayer, O. Cullmann, M. Gewehr, W. Grammenos, B. Muller, A. Prock, J. Tormo i Blasco, E. Ammermann, T. Grote, G. Lorenz, S. Strathmann, (BASF Akktengesellschaft, Germany; et al.), *PCT Int. Appl.*, 2000. 41 pp.
- [19] (a) M. Bertrand, J. Elguero, R. Jacquier, J.C.R. Le Gras, *Acad. Sci. Paris* 262 (1966) 782(C);  
(b) D.P.G. Hamon, L.J. Holding, *Chem. Commun.* (1970) 1330;  
(c) D.N. Dhar, R.C.Z. Munjal, *Naturforsch.* 28b (1973) 369;  
(d) R. Grandi, U.M. Pagnoni, R. Trave, *J. Chem. Res.(S)* (1979) 327;  
(e) C.M. Ashraf, F.K.N. Lugemwa, *J. Prakt. Chem.* 322 (1980) 816;  
(f) R.J. Cremllyn, F.J. Swinbourne, K.-M. Yung, *J. Heterocycl. Chem.* 18 (1981) 997;  
(g) A. Kasahara, S. Murakami, I. Shimizu, *Chem. Industry* 22 (1982) 906;  
(h) G. Ege, H. Franz, *J. Heterocycl. Chem.* 21 (1984) 689;  
(i) A. Padwa, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 1274;

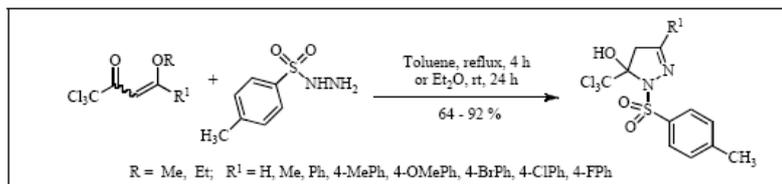
- (j) N.M. Kuz'menok, T.A. Koval, A.M. Chuk, Zvonok, *Synlett* (2005) 485.
- [20] V.G. Nenajdenko, A.V. Sanin, E.S. Balenkova, *Molecules* 2 (1997) 186.
- [21] M.A.P. Martins, W. Cunico, C.M.P. Pereira, A.P. Sinhorin, A.F.C. Flores, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, *Curr. Org. Chem.* 1 (2004) 391.
- [22] (a) H.G. Bonacorso, M.R. Oliveira, M.B. Costa, L.B. Da Silva, A.D. Wastowski, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *J. Heterocycl. Chem.* 42 (2005) 631;  
 (b) H.G. Bonacorso, M.R. Oliveira, M.B. Costa, L.B. Da Silva, M.A.P. Martins, N. Zanatta, A.F.C. Flores, *J. Braz. Chem. Soc.* 16 (2005) 868;  
 (c) H.G. Bonacorso, E.S. Lang, H. Lewandowski, M.A.P. Martins, C. Peppe, N. Zanatta, *Inorg. Chem. Commun.* 6 (2003) 646;  
 (d) H.G. Bonacorso, M.N. Muniz, A.D. Wastowski, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *Heteroatom Chem.* 14 (2003) 132;  
 (e) H.G. Bonacorso, H. Lewandowski, R.L. Drekenner, M.B. Costa, C.M.P. Pereira, A.D. Wastowski, C. Peppe, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *J. Fluorine Chem.* 122 (2003) 159;  
 (f) M.A.P. Martins, C.M.P. Pereira, N.E.K. Zimmermann, S. Moura, A.P. Sinhorin, W. Cunico, N. Zanatta, H.G. Bonacorso, A.C.F. Flores, *Synthesis* (2003) 2353;  
 (g) M.A.P. Martins, C.M.P. Pereira, P. Beck, P. Machado, S. Moura, M.V.M. Teixeira, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, *Tetrahedron Lett.* 44(2003) 6669;  
 (h) A.F.C. Flores, M.A.P. Martins, A. Rosa, D.C. Flores, N. Zanatta, H.G. Bonacorso, *Synth. Comm.* 32 (2002) 1585;  
 (i) H.G. Bonacorso, A.D. Wastowski, M.N. Muniz, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *Synthesis* (2002) 1079.
- [23] (a) A.R. Katritzky, C.W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1984;  
 (b) A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 3, Pergamon Press, Oxford, 1996;  
 (c) J.J. Traverso, C.W. Whitehead, J.F. Bell, H.E. Boaz, P.W. Willard, *J. Med. Chem.* 10 (1967) 840.
- [24] K.N. Zelenin, *Org. Prep. Proced. Int.* 27 (1995) 519.
- [25] S.P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas, J. Elguero, *Can. J. Chem.* 78 (2000) 1109.
- [26] M. Schlosser, J.-N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* (2002) 2913.
- [27] (a) L. Song, Q. Chu, S. Zhu, *J. Fluorine Chem.* 107 (2001) 107;  
 (b) L. Song, S. Zhu, *J. Fluorine Chem.* 111 (2001) 201;  
 (c) S.P. Singh, D. Kumar, B.G. Jones, M.D. Threadgill, *J. Fluorine Chem.* 94 (1999) 199.
- [28] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [29] Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin 53711-5373, © 2005. SAINT V7.06A, SADABS—Bruker Nonius Area detector scaling and absorption correction - V2.10.
- [30] M.C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* 38 (2005) 381.
- [31] G.M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [32] (a) M.A.P. Martins, G.M. Siqueira, A.F.C. Flores, G. Clar, N. Zanatta, *Química Nova* 17 (1994) 24;  
 M.A.P. Martins, G.M. Siqueira, A.F.C. Flores, G. Clar, N. Zanatta, *Chem. Abstr.* 122 (1995) 187063a;  
 (b) A. Colla, M.A.P. Martins, G. Clar, S. Krimmer, P. Fischer, *Synthesis* (1991) 483;  
 (c) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *Chem. Lett.* (1976) 499;  
 (d) Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, T. Kobuchi, T. Nishigaki, *Synthesis* (1986) 340;  
 (e) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Tetrahedron Lett.* (1986) 1013.
- [33] K. Hostettman, L. Ralyalinson, M. Hamburger, *Phytochem. Anal.* 2 (1991) 199.
- [34] M. Hamburger, K. Hostettman, *Phytochemistry* 30 (1991) 3864.
- [35] The complete results of the biological evaluation will be reported in a specific journal.

## Regiospecific Synthesis of Trichloromethyl Substituted 4,5-Dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles

Helio G. Bonacorso, \* Alexandre P. Wentz, Rogério V. Lourega, Cleber A. Cechinel, Tatiana S. Moraes, Alex F. C. Flores, Nilo Zanatta and Marcos A. P. Martin

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.

Received March 10, 2006



The regiospecific synthesis of a new series of eight 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles is reported. The 1-*p*-tosyl-2-pyrazolines were obtained from the cyclocondensation reaction of 4-alkoxy-4-alkyl(aryl)-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones, [where alkyl = H, Me and aryl = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,] with *p*-tosylhydrazine in 64 to 92 % yields, employing anhydrous toluene at reflux or diethyl ether at room temperature as the reaction condition.

*J. Heterocyclic Chem.*, **44**, (2007).

In recent years, diaryl sulfone and heteroaryl aryl sulfone derivatives have been a new emerging class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and support the idea of developing novel synthetic sulfones as inhibitors of reverse transcriptase (RT) [1-4]. The anti-HIV activity of sulfones was initially discovered at the National Cancer Institute (NCI) in 1993. In the same year, Mc-Mahon *et al.* [1] reported the inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by some diaryl sulfones and underscored 2-nitrophenyl phenyl sulfone as a potent inhibitor of RT. Also in 1993, Williams *et al.* [2], in an attempt to optimize the HIV-1 RT inhibitory activity of 2-[(phenylsulfonyl)methyl]-3-(phenylthio)indole with the introduction of a chlorine atom and by oxidizing the sulfur atom to obtain the corresponding sulfone, discovered a high activity of 5-chloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide.

The NNRTIs receive great attention because they are HIV-1 selective, low in toxicity, and show favorable pharmacokinetic properties. To date, only three NNRTIs, called nevirapine, delavirdine and efavirenz, are on the market. According to Silvestri *et al.* [3], long therapies lead to the emergence of drug resistant mutant strains. Thus, the development of new anti-AIDS agents active against mutant strains is continuous.

Recently, heteroaryl substituents have been attached to the sulfones and, for example, pyrrolyl aryl sulfones (PASs) have been reported by Silvestri *et al.* [3] and Artico *et al.* [4] as a new class of human immuno-

deficiency virus type 1 (HIV-1) RT inhibitors acting at the non-nucleoside binding site of this enzyme.

On the other hand, among several classes of N-heterocycles, the 2-pyrazolines have been recognized as antitumor [5], antibacterial, antifungal, antiviral, antiparasitic, anti-tubercular and insecticidal agents [6-13]. Some of these compounds have also shown anti-inflammatory, anti-diabetic, anesthetic and analgesic properties [14-16]. Particularly, 3-aryl-5-trichloromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles has presented anti-inflammatory and analgesic activity [17].

A review of the literature showed that some heptafluoro-, pentafluoro- and trifluoromethyl pyrazolyl aryl sulfones are known as agrochemical fungicides [18], but the respective 3-aryl-1*H*-pyrazolyl substituted derivatives and the trichloromethylated pyrazolyl aryl sulfone analogue have not been reported as of yet. Moreover, it has been known for a long time that the main methods used to obtain pyrazolyl aryl sulfones include the reactions between 1,3-dicarbonyl compounds and *p*-tosylhydrazine and its derivatives or between pyrazoles and *p*-toluenesulfonyl chloride or between sulfonamides and acetals [19]. However, no publication has been found showing the possibility of a regiospecific and simultaneous introduction of trichloromethyl and substituted aryl groups at the pyrazole ring to obtain pyrazolyl tosyl sulfone derivatives starting from 1,3-dicarbonyl compounds or from  $\beta$ -alkoxyvinyl trichloromethyl ketones and tosylhydrazine.

Thus, considering the importance of 2-pyrazolines, the synthesis of new sulfonyl heterocycle derivatives and the possibility of isolating new trichloromethylated structures with promising biological properties, the aim of this work is to report the results of the cyclocondensation reactions of 1,1,1-trihalo-4-alkoxy-4-alkyl(aryl)-3-alken-2-ones (**1**) with *p*-tosylhydrazine to obtain a new series of trichloromethylated pyrazolyl-*p*-tolyl-sulfones (**2**).

Recently,  $\beta$ -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones **1** have proven to be useful building blocks in the synthesis of five-, six-, and seven-member-trihalomethylated heterocyclic compounds and the trihaloacetylation of enol ethers or acetals has produced, in one-step and with good yields, the ketones **1**. This has been the best method to attach a trihalomethyl group to heterocyclic precursors [20,21].

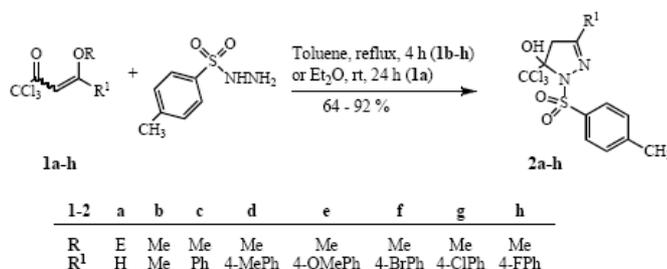
In particular, the synthetic potential of  $\beta$ -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones to obtain a series of novel trihaloacetylated 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (2-pyrazolines) has recently been explored and reported by us [22].

Although many methods have been published about the

The reactions of ketones **1b-h** with *p*-tosylhydrazine were carried out in toluene at reflux for 4 hours to achieve the corresponding **2b-h** in 64 - 92 % yield, except for the compound **2a** which was synthesized from ketone **1a** in 72 % yield employing diethyl ether as solvent at room temperature for 24 hours (Scheme 1). All reactions were stirred until the consumption of ketones **1** was confirmed by TLC. After the reaction ended, the compounds were submitted to a low temperature (0-10 °C), then isolated through simple filtration, washed in cold toluene and recrystallized from ethanol.

The identity of compounds **2** is given by the reactivity of the starting material. Its well documented that the cyclization of **1** with hydrazines bearing electron-withdrawing groups gives exclusively 5-trichloromethyl-2-pyrazolines [21,22]. The fact that 2-pyrazolines instead of pyrazoles are formed is also a clear indication of the position of the *N*-substituent. Yields, selected physical properties, NMR characterization and purity by elemental analyses are listed in the Experimental section.

Scheme I



synthesis of 1*H*-pyrazoles and functionalized derivatives, the attempts to perform the synthesis of a very simple 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (2-pyrazolines) have not yet been successful [23-26]. With a conventional procedure, pyrazoles have been obtained by direct reactions of  $\beta$ -diketones and derivatives with hydrazines [23]. However, in most cases 5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles are obtained when the N-1, C-3 or C-5 atoms are substituted by a strong electron-withdrawing group that hinders the elimination of water and the subsequent aromatization of the pyrazoline ring [23]. The electron-withdrawing CF<sub>3</sub> or CCl<sub>3</sub> groups at position 5 would destabilize any carbocation character in an E1-like mechanism. In a few cases, some structures of 5-trifluoromethylated- or 5-trichloromethylated-5-hydroxy-1*H*-pyrazolines and intermediates can be isolated [22].

The 4-alkyl(aryl)-1,1,1-trichloro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1a-h**) were synthesized from the trichloroacetylation reaction of the respective enolethers (**1a-b**) or acetals (**1c-h**) with trichloroacetyl chloride according to previously publications [27].

The unambiguous <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shift assignments of 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (**2a-h**), in DMSO-*d*<sub>6</sub> or acetonitrile-*d*<sub>3</sub> as solvent, were done by comparison with NMR data of other 2-pyrazolines formerly synthesized in our laboratory [21,22]. Compounds **2** showed the chemical shifts of the diastereotopic methylene protons (H-4a and H-4b) as a characteristic AB system and as a doublet on average at  $\delta$  3.90 and another one at  $\delta$  3.48 with a *geminal* coupling constant on average at 19.3 Hz.

The *p*-tosyl group protons are shown in the <sup>1</sup>H NMR spectrum as a singlet characteristic for the *p*-methyl substituent in the range of  $\delta$  = 2.32 - 2.42 and an AB-system of aromatic protons in the low field as a doublet in the range of  $\delta$  7.75 - 7.90 and another doublet in the range of  $\delta$  7.35 - 7.39 with a coupling constant (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub>) in a range of 7.9 - 8.2 Hz. Compounds **2** present the typical <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of pyrazoline ring carbons on average at  $\delta$  154.8 (C3), 46.7 (C4), 103.2 (C5) and 103.8 (CCl<sub>3</sub>). The C5 and the CCl<sub>3</sub> are distinguished by their different intensities. The CCl<sub>3</sub> group due to its free

rotation and quadrupolar contribution to the relaxation (due to the chlorine atoms) should have longer relaxation time than the C5. Thus, the signal of the  $\text{CCl}_3$ , in routine  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, is much shorter than the C5.

In conclusion, one can consider the cyclocondensation reaction reported here a useful, simple, and convenient procedure to obtain new regioselective 3-alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles. In addition, this study used  $\beta$ -alkoxyvinyl trichloromethyl ketones **1** in cyclocondensation reactions with *p*-tosylhydrazine for the first time.

## EXPERIMENTAL

Unless otherwise indicated all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers without further purification. All melting points were determined on a Reichert Thermovar apparatus and are uncorrected.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were acquired on a Bruker DPX 400 spectrometer ( $^1\text{H}$  at 400.13 MHz and  $^{13}\text{C}$  at 100.62 MHz), 5 mm sample tubes, 298 K, digital resolution  $\pm 0.01$  ppm, in  $\text{DMSO}-d_6$  (**2b-h**) or acetonitrile- $d_3$  (**2a**) and using TMS as an internal reference. The CHN elemental analyses were performed on a Perkin Elmer 2400 CHN elemental analyzer (University of São Paulo – USP).

**General Procedure for the Preparation of 3-Alkyl(aryl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (2a-h).** *p*-Tosylhydrazine (3 mmoles) was added to a stirred solution of 4-alkoxy-4-alkyl(aryl)-1,1,1-trichloro-3-alken-2-one **1a-h** (3 mmoles) in 2 ml of toluene at 20 – 25 °C. The mixture was stirred for 4 hours at 110 °C, except for **2a**, which was synthesized in diethyl ether at room temperature for 24 hours. After cooling (< 10 °C), the white or yellow crystalline solids were isolated by filtration, washed with cold toluene and recrystallized from ethanol.

**5-Hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2a).** This compound was obtained as white solid, yield 72 %; Mp. 133-135 °C;  $^1\text{H}$  NMR (acetonitrile- $d_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 5.74 (s, H-3), 3.52 (d, 1H, *J* = 20.3, H-4a), 3.04 (d, 1H, *J* = 20.0, H-4b), 2.42 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR (acetonitrile- $d_3$ ):  $\delta$  = 145.7 (Ar), 136.1 (C3), 130.2 (Ar), 129.4 (Ar), 118.2 (Ar), 104.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.2 (C5), 50.8 (C4), 21.5 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (357.64): C, 36.94; H, 3.10; N, 7.83 %. Found: C, 36.73; H, 3.08; N, 7.74 %.

**5-Hydroxy-3-methyl-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2b).** This compound was obtained as white solid, yield 70 %; Mp. 153-155 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.32 (br, 1H, OH), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 3.47 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4a), 3.13 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4b), 2.39 (s, 3H, Me-Ts), 1.89 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 159.0 (C3), 144.5 (Ar), 134.8 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 103.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 102.1 (C5), 49.8 (C4), 21.5 (Me-Ts), 15.6 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (371.67): C, 38.78; H, 3.53; N, 7.54 %. Found: C, 38.73; H, 3.37; N, 7.69 %.

**5-Hydroxy-3-phenyl-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazoles (2c).** This compound was obtained as white solid, yield 81 %, Mp. 147-149 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.58 (br, 1H, OH), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.71 (d, 2H, *J* = 7.7, Ph), 7.45 (d, 2H, *J* = 7.7, Ph), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 3.98 (d, 1H, *J* = 19.3, H-4a), 3.55 (d, 1H, *J* = 19.3, H-4b), 2.35 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR

( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 155.2 (C3), 143.6 (Ar), 135.6 (Ar), 130.8 (Ar), 129.6 (Ar), 129.0 v, 128.7 (Ar), 128.4 (Ar), 126.5 (Ar), 103.8 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.2 (C5), 46.7 (C4), 20.9 (Me-Ts).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (433.74): C, 47.08; H, 3.49; N, 6.46 %. Found: C, 47.05; H, 3.45; N, 6.41 %.

**5-Hydroxy-3-(4-tolyl)-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2d).** This compound was obtained as white solid, yield 92 %, Mp. 184-186 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.53 (br, 1H, OH), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.6 (d, 2H, *J* = 8.2, Ph), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.9, Ts), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.9, Ph), 3.94 (d, 1H, *J* = 19.0, H-4a), 3.50 (d, 1H, *J* = 19.0, H-4b), 2.32 (s, 3H, Me-Ts), 2.31 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 155.2 (C3) 143.6 (Ar), 140.8 (Ar), 135.6 (Ar), 129.3 (Ar), 129.0 (Ar), 128.4 (Ar), 127.0 (Ar), 126.5 (Ar), 103.9 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.0 (C5), 46.7 (C4), 20.9 (Me-Ts), 20.8 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (447.76): C, 48.28; H, 3.83; N, 6.26 %. Found: C, 48.28; H, 3.74; N, 6.34 %.

**5-Hydroxy-3-(methoxyphenyl)-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2e).** This compound was obtained as white solid, yield 66 %, Mp. 164-168 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.48 (br, 1H, OH), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.9, Ts), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.7, Ph), 7.36 (d, 2H, *J* = 7.9, Ts), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7, Ph), 3.93 (d, 1H, *J* = 19.3, H-4a), 2.79 (s, 3H, OMe), 3.47 (d, 1H, *J* = 19.3, H-4b), 2.35 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 161.39 (Ar-C), 155.3 (C3), 143.7 (Ar), 135.6 (Ar), 129.1 (Ar), 128.6 (Ar), 128.4 (Ar), 122.2 (Ar), 114.3 (Ar), 104.0 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.0 (C5), 55.4 (OMe), 46.8 (C4), 21.0 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (463.76): C, 48.28; H, 3.69; N, 6.04 %. Found: C, 46.84; H, 3.74; N, 5.96 %.

**3-(4-Bromophenyl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2f).** This compound was obtained as white solid, yield 86 %, Mp. 199-201 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.59 (br, 1H, OH), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.66 (s, 4H, Ph), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 3.99 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4a), 3.53 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4b), 2.36 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 154.5 (C3), 143.9 (Ar), 135.5 (Ar), 132.1 (Ar), 131.9 (Ar), 129.2 (Ar), 128.9 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 128.5 (Ar), 124.5 (Ar), 103.8 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.5 (C5), 46.6 (C4), 21.0 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (512.63): C, 39.83; H, 2.75; N, 5.46 %. Found: C, 40.05; H, 2.74; N, 5.48 %.

**3-(4-Chlorophenyl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2g).** This compound was obtained as white solid, yield 64 %, Mp. 198-200 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.60 (br, 1H, OH), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.1, Ts), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.4, Ph-Cl), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.4, Ph-Cl), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.1, Ts) 3.98 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4a), 3.55 (d, 1H, *J* = 19.5, H-4b), 2.34 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 154.3 (C3), 143.7 (Ar), 135.5 (Ar), 132.7 (Ar), 129.1 (Ar), 128.8 (Ar), 128.5 (Ar), 128.4 (Ar), 124.3 (Ar), 103.7 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.4 (C5), 46.5 (C4), 20.9 (Me).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (468.18): C, 43.61; H, 3.01; N, 5.98%. Found: C, 43.82; H, 2.90; N, 6.19 %.

**3-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-tosylpyrazole (2h).** This compound was obtained as white solid, yield 73%, Mp. 155-157 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.61 (br, 1H, OH), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.82 (d, 2H, *J* = 5.4, Ph-F), 7.80 (d, 2H, *J* = 5.4, Ph-F), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.2, Ts), 7.29 (m, 2H, Ph-F), 4.03 (d, 1H, *J* = 19.4, H-4a), 3.61 (d, 1H, *J* = 19.4, H-4b), 2.35 (s, 3H, Me-Ts);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 164.7 (Ar), 162.2 (Ar), 154.4 (C3), 143.7 (Ar), 135.6 (Ar), 129.1 (Ar), 129.0 (Ar), 128.5 (Ar), 126.3 (Ar), 126.3 (Ar), 116.0 (Ar), 115.7 (Ar), 103.8 ( $\text{CCl}_3$ ), 103.3 (C5), 46.8 (C4), 20.9 (Me).

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{14}Cl_3FN_2O_3S$  (451.73): C, 45.20; H, 3.12; N, 6.20 %. Found: C, 45.09; H, 3.13; N, 6.13 %.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful for the financial support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Proc. Nr. 303636/2002-5). Fellowships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (Wentz, A.P.; Lourega, R.V. and Cechinel, C.A.) and CNPq (Moraes, T.S.), are also acknowledged.

#### REFERENCES AND NOTES

\* Author to whom correspondence should be addressed (E-mail heliob@base.ufsm.br).

- [1] J. B. McMahon, R. J. Gulakowsky, O. S. Weislow, R. J. Scholtz, V. L. Narayanan, D. J. Clanton, R. Pedemonte, F. W. Wassmundt, R. W. Jr. Buckheit, W. D. Decker, E. L. White, J. P. Bader, M. R. Boyd, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 754 (1993).
- [2] T. M. Williams, T. M. Ciccarone, S. C. MacTough, C. S. Rooney, S. K. Balani, J. H. Condra, E. A. Emini, M. E. Goldman, W. J. Greenlee, L. R. Kauffman, J. A. O'Brien, V. V. Sardana, W. A. Schleif, A. D. Theoharides, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **36**, 1291 (1993).
- [3] R. Silvestri, M. Artico, G. La Regina, S. De Martino, M. La Colla, R. Loddo, P. La Colla, *Il Farmaco*, **59**, 201 (2004).
- [4a] M. Artico, R. Silvestri, G. Stefancich, S. Massa, E. Pagnozzi, D. Musiu, F. Scintu, E. Pinna, E. Tinti, P. La Colla, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **328**, 223 (1995); [b] M. Artico, R. Silvestri, S. Massa, A. G. Loi, S. Corrias, G. Piras, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **39**, 522 (1996); [c] M. Artico, R. Silvestri, E. Pagnozzi, B. Bruno, E. Novellino, G. Greco, S. Massa, A. Ettore, A. G. Loi, F. Scintu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **43**, 1886 (2000).
- [5] E. C. Taylor, H. Patel, H. Kumar, *Tetrahedron*, **48**, 8089 (1992).
- [6] S. G. Roelfvian, C. Arnold, K. Wellnga, *J. Agric. Food Chem.*, **84**, 406 (1979).
- [7] R. M. Kedar, N. N. Vidhale, M. M. Chincholkar, *Orient. J. Chem.*, **13**, 143 (1997).
- [8] A. Singh, S. Rathod, B. N. Berad, S. D. Patil, A. G. Dosh, *Orient. J. Chem.*, **16**, 315 (2000).
- [9] H. Z. Katri, S. A. Vunii, *J. Ind. Chem. Soc.*, **58**, 1968 (1981).
- [10] N. B. Das, A. S. Mitra, *Ind. J. Chem.*, **16B**, 638 (1978).
- [11] D. Azarifar, M. Shaebanzadeh, *Molecules*, **7**, 885 (2002).
- [12] B. S. Holla, P. M. Akaberali, M. K. Shivanada, *Farmaco*, **55**, 256 (2000).
- [13] E. Palaska, M. Aytemir, I. Tayfun, K. Erol, E. Dilek, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **36**, 539 (2001).
- [14] H. A. Regaila, A. K. El-Bayonk, M. Hammad, *Egypt. J. Chem.*, **20**, 197 (1979).
- [15] R. Krishna, B. R. Pande, S. P. Bharthwal, S. S. Parmar, *Eur. J. Med. Chem.*, **15**, 567 (1980).
- [16] M. I. Husain, S. Shukla, *Ind. J. Chem.*, **25B**, 983 (1986).
- [17] F. R. Souza, M. R. Figuera, T. T. F. Lima, J. Bastiani, I. B. Barcellos, C. E. Almeida, M. R. Oliveira, H. G. Bonacorso, A. E. Flores, C. F. Mello, *Pharm. Biochem. Behavior*, **68**, 525 (2001).

[18] A. Gypser, R. Kirstgen, H. Sauter, H. Bayer, O. Cullmann, M. Gewehr, W. Grammenos, B. Müller, A. Ptock, J. Tormo i Blasco, E. Ammann, T. Grote, G. Lorenz, S. Strathmann, *Basf Akktien-gesellschaft, Germany; PCT Int. Appl.* (2000), 41pp.

[19a] M. Bertrand, J. Elguero, R. Jacquier, J. C. Le Gras, *R. Acad. Sc. Paris*, **262**, 782(C) (1966); [b] D. P. G. Hamon, L. J. Holding, *Chem. Comm.*, 1330 (1970); [c] D. N. Dhar, R. C. Munjal, *Z. Naturforsch.*, **28b**, 369 (1973); [d] R. Grandi, U. M. Pagnoni, R. Trave, *J. Chem. Research(S)*, 327 (1979); [e] C. M. Ashraf, F. K. N. Luge-mwa, *J. Prakt. Chem.*, **322**, 816 (1980); [f] R. J. Cremlyn, F. J. Swinboume, K.-M. Yung, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 997 (1981); [g] A. Kasahara, S. Murakami, I. Shimizu, *Chem. and Industry*, **22**, 906 (1982); [h] G. Ege, H. Franz, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 689 (1984); [i] A. Padwa, *J. Org. Chem.*, **30**, 1274 (1965); [j] N. M. Kuz'menok, T. A. Koval'chuk, A. M. Zvonok, *Synlett*, 485 (2005).

[20] V. G. Nenajdenko, A. V. Sanin, E. S. Balenkova, *Molecules*, **2**, 186 (1997).

[21a] M. A. P. Martins, W. Cunico, C. M. P. Pereira, A. P. Sinhorin, A. F. C. Flores, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, *Curr. Org. Chem.*, **1**, 391 (2004); [b] H. G. Bonacorso, M. R. Oliveira, A. P. Wentz, A. D. Wastowski, A. B. Oliveira, M. Höerner, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Tetrahedron*, **55**, 345 (1999).

[22a] H. G. Bonacorso M. R. Oliveira, M. B. Costa, L. B. Da Silva, A. D. Wastowski, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 631 (2005); [b] H. G. Bonacorso, M. R. Oliveira, M. B. Costa, L. B. Da Silva, N. Zanatta, M. A. P. Martins, A. F. C. Flores, *J. Braz. Chem. Soc.*, **16**, 868 (2005); [c] H. G. Bonacorso E. S. Lang, H. Lewandowski, M. A. P. Martins, C. Peppe, N. Zanatta, *Inorg. Chem. Commun.*, **6**, 646 (2003); [d] H. G. Bonacorso, M. N. Muniz, A. D. Wastowski, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Heteroatom Chem.*, **14**, 132 (2003); [e] H. G. Bonacorso, H. Lewandowski, R. L. Drekenner, M. B. Costa, C. M. P. Pereira, A. D. Wastowski, C. Peppe, M. A. P. Martins, N. Zanatta, *J. Fluorine Chem.*, **122**, 159 (2003); [f] M. A. P. Martins, C. M. P. Pereira, N. E. K. Zimmermann, S. Moura, A. P. Sinhorin, W. Cunico, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, A. C. F. Flores, *Synthesis*, 2353 (2003); [g] M. A. P. Martins, C. M. P. Pereira, P. Beck, P. Machado, S. Moura, M. V. M. Teixeira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6669 (2003); [h] A. F. C. Flores, M. A. P. Martins, A. Rosa, D. C. Flores, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *Synth. Comm.*, **32**, 1585 (2002); [i] H. G. Bonacorso, A. D. Wastowski, M. N. Muniz, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synthesis*, 1079 (2002).

[23a] A. R. Katritzky and C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5; [b] A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol. 3.

[24] K. N. Zelenin, *Org. Prep. Proc. Int.*, **27**, 519 (1995).

[25] S. P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas, J. Elguero, *Can. J. Chem.*, **78**, 1109 (2000).

[26] M. Schlosser, J.-N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.*, 2913 (2002).

[27a] M. A. P. Martins, G. M. Siqueira, A. F. C. Flores, G. Clar, N. Zanatta, *Química Nova*, **17**, 24 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 187063a (1995); [b] A. Colla, M. A. P. Martins, G. Clar, S. Krimmer, P. Fischer, *Synthesis*, 483 (1991); [c] M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *Chem. Lett.*, 499 (1976); [d] Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, T. Kobuchi, T. Nishigaki, *Synthesis*, 340 (1986); [e] M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Tetrahedron Lett.*, 1013 (1986); [f] M. A. P. Martins, G. P. Bastos, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, A. F. C. Flores, G. M. Siqueira, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4309 (1999).

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)